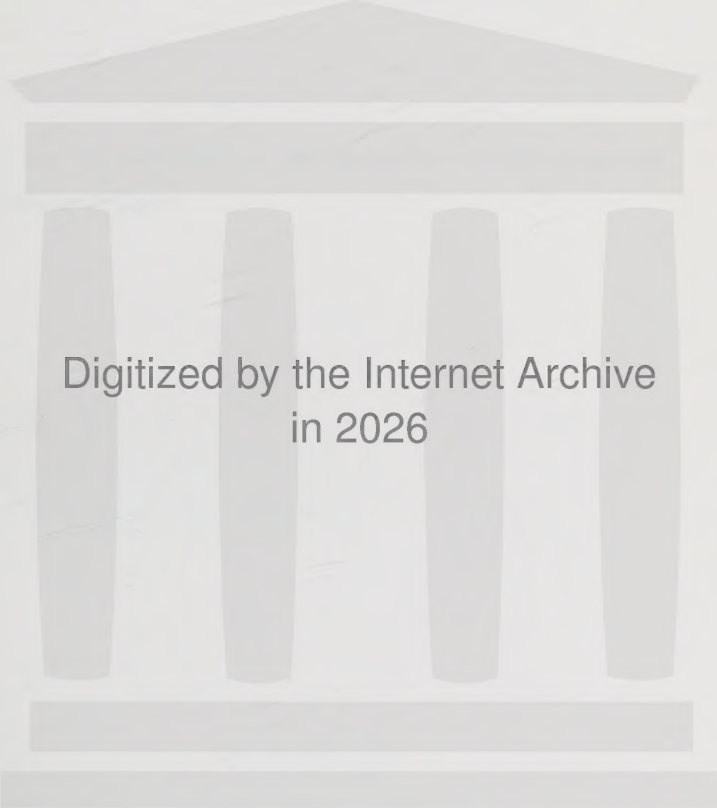


Klinische Untersuchungen
zum Metastasierungsverhalten des
Mammakarzinoms

Stefanie Bieber-Michler

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0033

Aus der Frauenklinik der Universität München im Klinikum
Großhadern

Vorstand Prof.Dr. H.Hepp

Klinische Untersuchungen zum Metastasierungsverhalten
des Mammakarzinoms

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Bieber-Michler
aus Würzburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: P.D. Dr. W. Eiermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hepp

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.86

Gewidmet

meinem Mann und
meinen drei Töchtern

Inhalt =====	Seite
I Einleitung	1
II Mortalität und Incidenz des Mammakarzinoms	5
III Anatomie und Pathologie	
1) Topographie	8
2) Histologie	9
3) Pathogenese	10
4) Pathologie A) Mastopathie	11
B) Tumoren	12
IV Klinik	
1) Symptomatik	14
2) Lokalisation	15
3) Diagnostik	17
4) operative Therapie	19
5) Stadieneinteilung	20
V Patientengut und Methodik	
1) Patientengut	23
2) Methodik	26
3) statistisches Prüfverfahren	30
VI Eigene Ergebnisse	
1) Altersverteilung der Patientinnen	32
2) Stadieneinteilung	34
3) Therapie	36
4) Mehrfachmalignome	37
5) Das Mammakarzinom der kontralateralen Seite	38
6) Fernmetastasierung	41
a) Lokalisation	41
b) zeitliches Auftreten	44
c) unilokuläre Metastasierung	48
d) Tod nach Metastasierung	50

7)	Progressionen	55
a)	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Progression	55
b)	zeitliches Auftreten	58
c)	Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten mehrerer Progressionen	59
d)	Alter und 1. Progression	63
e)	Lokalisation und 1. Progression	65
f)	post-operatives Stadium und 1. Progression	67
8)	Tod nach Progressionen	69
a)	Anzahl der Verstorbenen	69
b)	Alter der Verstorbenen	70
c)	Zeitdauer bis zum Tod	72
VII	Diskussion	75
VIII	Zusammenfassung	82
IX	Anhang	
1)	Dokumentationsbögen	85
2)	Verzeichnis der Tabellen	88
3)	Verzeichnis der Abbildungen	89
4)	Literaturverzeichnis	90
5)	Danksagung	
6)	Lebenslauf	

I Einleitung

Krebs - Karzinom - Carcinoma - Karkinos

Was ist das eigentlich für eine Krankheit?

Hippokrates (460 v.Chr.) beschrieb als Erster die Erkrankung Krebs als eine verzehrende, nicht heilende, um sich greifende, bösartige Geschwulst. (7)

Der römische Enzyklopädist Aulus Cornelius Celsus beschrieb zu Beginn der christlichen Zeitrechnung das "Phänomen Krebs". Er ging sogar direkt auf den Brustkrebs ein. Er beleuchtete ihn von allen Seiten, in Bezug auf Ursachen, Entstehungsmechanismus, Erscheinungsbild, Typisierung der erkrankten Personen und empfahl bereits eine Operationsmethode, die der heute üblichen Mastektomie sehr nahe kommt. (7)

So einfach mit der Definition kann man es sich heute nicht mehr machen; es ist längst erwiesen, daß unter diesem einen Wort eine Vielfalt von Krankheiten mit den verschiedensten Verläufen und Heilungschancen zusammengefaßt werden.

Möchte man sich um eine Definition des Begriffs Krebs bemühen, könnte man vielleicht von einer bösartig einzustufenden Gewebsneubildung sprechen, die ausgelöst werden kann durch eine Vielzahl von Faktoren, welche wiederum durch Cofaktoren beeinflusst werden können.

Diese Faktoren, bzw. das ungünstige Zusammenspiel mehrerer Punkte, können zu einer Störung oder Dekompensation des biologischen Regelkreises führen, wodurch es dann bei ungünstiger Disposition des Einzelnen zur Ausbildung einer Neoplasie kommen kann.

Unter den beeinflussenden Größen versteht man z.B. Immunlage des Patienten, gen. Disposition, psychische Lage, Alter, Umwelteinflüsse, soziales Umfeld der Patientin, chemische und physikalische Karzinogene, um nur ein paar aufzuzeigen.

Für die Definition erschwerend kommt hinzu, daß es sich nicht speziell um die Erkrankung eines einzelnen Organs handelt, sondern um die Erkrankung des gesamten Organismus. Zwar manifestiert sich "der Krebs" primär in einem einzelnen Organ, jedoch kann schon zum Zeitpunkt des klinischen Erscheinens ein Ausbreiten über den gesamten Körper stattgefunden haben. So bietet, wie der Krebs selbst, auch sein Metastasierungsverhalten ein farbenprächtiges Spektrum. Es kann nach Diagnostik und Therapie des Primärtumors zu einer raschen Metastasierung mit foudroyantem Verlauf kommen, es ist aber auch möglich, daß eine Metastasierung zwar eintritt, aber dem Patienten trotzdem erlaubt, noch viele Jahre ohne große Krankheitsbelastung zu leben.

Ich hoffe, damit deutlich gemacht zu haben, daß es sich keineswegs um eine akute Erkrankung handelt, die mit einem "Patentrezept" rasch ausgeheilt werden kann, ähnlich einer Grippe, sondern daß bereits sehr früh eine systemische Erkrankung vorliegt.

Als Beispiel sei die Latenzzeit eines bereits im Mutterleib durch Röntgenstrahlen geschädigten Embryos erwähnt.

Erst zwischen dem 3.- 5. Lebensjahr kommt es unter Umständen zur Ausbreitung eines Wilms Tumors, oder zur Ausbildung einer lymphatischen Leukämie; die Krankheit besteht unschwellig natürlich von Geburt ab. (24, 35)

So kann man sagen, daß zum Zeitpunkt der Diagnose eines Karzinoms bereits das Schicksal des betreffenden Patienten besiegelt ist, d.h. bei einschlagen der optimalen, dem Krankheitsstand entsprechenden therapeutischen Maßnahmen, ist durch Art, Stadium und Ausbreitung des Tumors bereits entschieden, ob die Therapie als kurative Maßnahme angesehen werden kann, oder aber als palliative. Letztere hat ebensoviel Bedeutung, da man unter günstigen Voraussetzungen zu einer Jahrelang andauernden Remission gelangen kann, im ungünstigen Falle kann zumindest die Lebensqualität beträchtlich verbessert werden, bzw. der Leidensweg des Endstadiums erleichtert werden.

Daraus kann man schließen, daß die Früherkennung bei allen Karzinomen für das weitere Geschick der Patientinnen von allergrößter Bedeutung ist. Leider ist nicht bei allen Karzinomformen eine Früherkennung möglich; es können auch nicht regelmäßige jährliche Krebsvorsorgen für jeden Teilbereich des Körpers, für jedes Organ, durchgeführt werden. (Kostengründe, Personalgründe, Belastung für Patienten)

Die gynäkologische Krebsvorsorge für Frauen ab dem 25. Lebensjahr hat sich seit Jahren bewährt. Durch gezielte Aufklärungskampagnen, aber auch durch Fernseh, Funk und Presse ist gerade in den letzten Jahren die weibliche Bevölkerung immer wieder darauf aufmerksam gemacht worden, dieses, von den Krankenkassen finanzierte Angebot, wahrzunehmen.

Es enthebt die Frauen allerdings nicht der Verpflichtung, den Körper selbst kritisch zu beobachten, bzw. 1mal monatlich, am besten 8 Tage nach der Periode, die Brüste selbst kritisch zu betrachten und abzutasten, um Veränderungen sofort zu erkennen und eine gezielte Arztuntersuchung mit allen diagnostischen Möglichkeiten folgen zu lassen.

So haben nach unseren Ermittlungen 71,74 % der Frauen durch Selbstbefund und folgende ärztliche Untersuchung zur Diagnose des Mammakarzinoms beigetragen. 18,21 % der Mammakarzinome wurden bei der regelmäßigen Vorsorge diagnostiziert, die restlichen 10 % verteilen sich auf: Arztbesuch wegen Schmerzen, Sekretion, Fieber, Blutung oder Funktionseinschränkung.

Genauso wichtig ist die regelmäßige Nachsorge für bereits am Brustkrebs erkrankte und therapierte Patientinnen. Denn auch hier ist es von allergrößter Wichtigkeit, den Narbenbereich der amputierten Brust und die erhaltene Brust regelmäßig zu kontrollieren und auf Knotenbildung abzutasten, um beim kleinsten Befund sofort therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können.

Im folgenden soll nun besonders auf diese Patientengruppe eingegangen werden. Ziel dieser Studie ist es, bei Mammakarzinom-Patientinnen mit bereits durchgeführter Primärtherapie die Beziehung von Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasierung in Abhängigkeit zum Primärtumor zu untersuchen.

II Mortalität und Incidenz des Mammakarzinoms

Nach einer Statistik des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden (1978) stirbt heute jeder 5. Mensch an Krebs. In Deutschland erhöht sich der Prozentsatz der an Krebs verstorbenen stetig. Dies läßt sich einerseits erklären durch die immer noch zunehmende durchschnittliche Lebensdauer, wobei die Krebsgefährdung mit dem Alter zunimmt. Ein großer Teil der Zunahme muß jedoch als Folge der verstärkten Einwirkung von krebsbegünstigenden und krebserzeugenden Faktoren auf den Menschen gedeutet werden. (5)

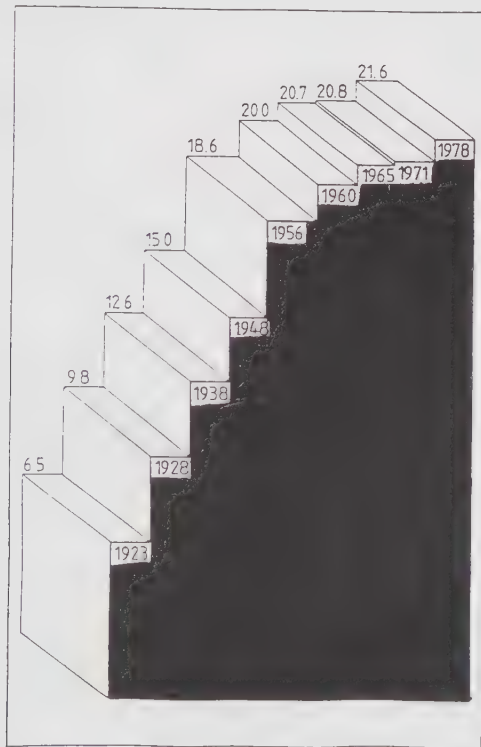


Abb. 1 Tumortreppe
Zunahme der Tumormortalität, prozentualer Anteil an der Gesamtsterblichkeit in Deutschland (1922-1978)

In Deutschland ist nach den Herz- Kreislauferkrankungen mit 49 %, der Krebs mit 21,4 % die zweithäufigste Todesursache. Betrachtet man nun die verschiedenen Karzinome in Bezug auf ihre Lokalisation, muß man feststellen, daß bei weitem die häufigste Karzinomform das Mammakarzinom ist. Es liegt mit 21,8 % in absoluter Führung vor allen anderen Karzinomarten.

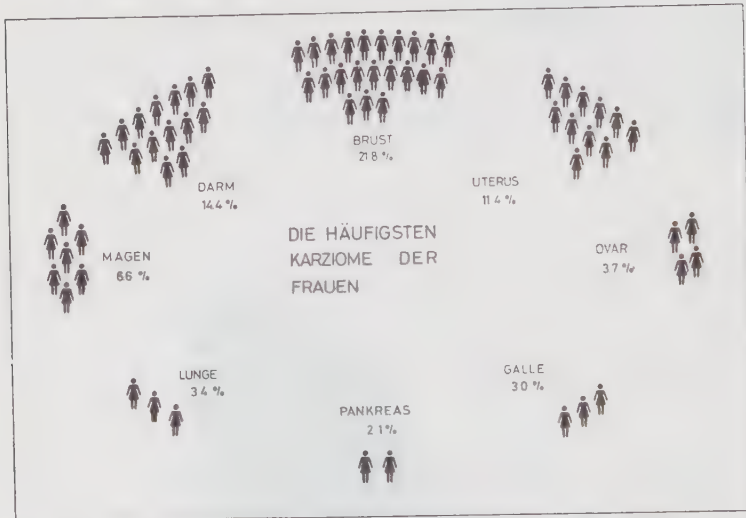


Abb. 2 Die häufigsten Krebsformen nach Lokalisation 1979-1981
Statistisches Amt des Saarlandes

Nun noch einige Zahlen zur besseren Veranschaulichung der Häufigkeit des Mammakarzinoms:

Das Mammakarzinom ist in der Bundesrepublik Deutschland das häufigste Organmalignom der Frau. Fast 25 % der bei der Frau beobachteten bösartigen Neubildungen sind in der Mamma lokalisiert. (50)

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankt jede 14. Frau am Brustkrebs, die Incidenzrate beträgt zur Zeit 22.000 Patientinnen pro Jahr.

Die Wahrscheinlichkeit bis zum 75.Lebensjahr am Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 5,79 % (eigene Ermittlungen), für Risikopatienten natürlich höher. So erhöht sich das Risiko bei einer Patientin mit vorliegender Masthopathie Grad III um das 5-9 fache, bei einer Patientin, deren Mutter oder Schwester bereits am Brustkrebs erkrankt ist, um das 9-24 fache. (17)

Pro Jahr sterben rund 15.000 Patientinnen an dieser Erkrankung.

Im folgenden einige absolute Zahlen:

Jahr	weibl.Todesfälle
1952	5483
1962	7810
1972	10580
1977	11540
1979	12244

Tabelle 1: weibliche Mortalität am Mammakarzinom
in der BRD (5)

Die Zunahme an Todesfällen hängt nicht nur von der steigenden Zahl der weiblichen Bevölkerung ab, sondern auch von der Zunahme der Mammakarzinom-Erkrankungsfälle. Die Tabelle 1 soll der besseren Veranschaulichung der Häufigkeit des Mammakarzinoms als Todesursache dienen.

III Anatomie und Pathologie

1) Topographie

Unter Brust versteht man im allgemeinen den oberen Teil des Rumpfes, der die Hauptorgane des Atmungs- und Kreislaufsystems enthält.

Sie wird nach oben durch den freien Rand des Sternums, die beiden Claviculae und eine vom Acromion zum 7. Halswirbeldorn gezogene Linie bestimmt. Die untere Grenze verläuft vom Schwertfortsatz entlang den Rippenbögen über die Spitzen der untersten Rippen zum Dorn des 12. Brustwirbels.

In der Mittellinie verläuft zwischen den Brustbeinursprüngen des Pectoralis major die vordere Medianfurche. Nach oben geht sie in die Drosselgrube, nach unten in die Herz- oder Magen-grube über. Der große Brustmuskel ist gegen den Deltamuskel durch die Fossa infraclavicularis (Mohrheim'sche Grube) abgesetzt. In der Tiefe dieser Grube verläuft das Gefäß-Nervenbündel vom Hals zum Arm.

Die Milchdrüse der geschlechtsreifen Frau reicht im allgemeinen von der 3. bis zur 6. Rippe, von der Parasternal- bis zur vorderen Axillarlinie. Manchmal überragt sie als Lobus axillaris den unteren Rand des großen Brustmuskels. Rechte und linke Drüse werden durch eine über dem Brustbein verlaufende Furche, den Busen, Sinus mammarum, voneinander getrennt.

Auf der dunkler getönten Areola mammae erhebt sich die nach oben und außen gerichtete Papilla, auf deren Spitze 12 bis 15 Milchgänge münden. Umgeben ist der Warzenhof von den Glandulae areolares. (57)

Arteriell wird die Brustdrüse von den Rami mammarii mediales aus der Arteria thoracica und den Rami mammarii laterales, die aus der Arteria axillaris entspringen, versorgt. (48, 52)

Die subcutanen Venen bilden unter dem Warzenvorhof ein Geflecht, den Plexus venosus areolaris. Sie können zu den Bauchwandvenen, zur Vena jugularis und zu den tiefen Venen, die mit den zugehörigen Arterien verlaufen, abfließen. (44) Innerviert wird die Brustdrüse von den Hautästen der Brustwand, den Rami cutanei anteriores et laterales.

Die Lymphdrainage führt in erster Linie zu den axillären subpektoralen und subskapulären Lymphknoten. Sie kann aber auch andere Wege benutzen, so entlang den Arteriae perforantes zu den vorderen Mediastinallymphknoten, die der Arteria und Vena thoracica interna anliegen, auch direkt zur anderen Brustdrüse oder zu den supraclaviculären und subdiaphragmalen Lymphknoten. Diese verschiedenen Möglichkeiten sind für die Ausbreitung eines Karzinoms sowie für seine Behandlung und Prognose von wesentlicher Bedeutung. (57)

2) Histologie

Mikroskopisch unterscheidet man zwei Bestandteile, den gelblichen Fettkörper und das weißliche Parenchym. Der Fettanteil füllt das Bindegewebsgerüst aus, das als Retinacula von der Haut zur Fascia superficialis zieht.

Der Drüsenkörper selbst besteht aus 12 bis 20 tubuloalveolären Einzellobi, die in kleinere Lobuli unterteilt sind. Diese ihrerseits setzen sich aus 10 bis 100 Alveolen, mit kubischem bis zylindrischem Epithel zusammen. (18) Jeder Drüsengang besitzt einen Milchgang, Ductus lactiferus, der sich zum Sinus lactiferi erweitert, bevor er in der Papillenspitze ausmündet. Während des Zyklus vergrößert sich die Brust um 15 bis 45 cm³ durch Sprossung der Milchgänge. Noch ausgeprägter sind diese Veränderungen während der Schwangerschaft. Östrogene und Progesteron stimulieren das Wachstum des Drüsengangsystems und die Ausbildung der Milchalveolen. Prolactin führt zu Milchbildung, Oxytocin fördert die Milchabgabe. (51) Nach der Gravidität bilden sich die Struktur-

veränderungen zurück. Das Brustdrüsengewebe unterliegt im Laufe des Lebens also zahlreichen ausgeprägten Veränderungen.(40)

3) Pathogenese

Das Karzinom entwickelt sich aus einer einzelnen Neoplasma-zelle. Während der Mitose können dann karzinogene Faktoren diese Zelle so beeinflussen, daß es zum Tumorwachstum kommt.(15)
Als ätiologische Faktoren werden diskutiert:

a) genetisch bedingte Ursachen:

eine Zelle ist genetisch zur Mutation disponiert, unter bestimmten Voraussetzungen kommt es zur Entartung.

Vier Möglichkeiten nuklearer Mutationen werden von E.Grundmann beschrieben (25) :

- die Genom-Mutation als Veränderung des gesamten Chromosomensatzes, z.B. Veränderung der Anzahl von Chromosomen
- der Defekt eines einzelnen Chromosoms
- Gen Mutationen als Veränderung der funktionellen Einheit eines Gens
- die Codon Mutation als Veränderung des genetischen Schlüssels (z.B. durch Sequenzänderung oder Alkylierung der Purin- und Pyrimidinbasen im DNS Molekül)

b) Karzinogen bedingte Ursachen

die Zelle wird durch somatische Mutation verändert;
sie wird zur schlafenden Tumorzelle (Initiierung)

c) Durch Promotion werden latente zu aktiven Tumorzellen, es kommt zur Tumorausbildung (z.B. durch Änderung der Abwehrlage oder durch Alterungsprozesse kommt es zur Tumorbildung (5, 25)

4) Pathologie

A) Mastopathie

- a) Fibrozystische Mastopathie: Sie ist die häufigste Form der Mammadysplasie und entsteht meistens zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Das Gewebe ist derb, fibrös und von multiplen, verschieden großen Zysten durchsetzt. Mikroskopisch besteht eine interstitielle Fibrose. Je nach Proliferation des Drüsenepithels wird die fibrozystische Mastopathie in drei Grade eingeteilt. Die besondere klinische Bedeutung dieser Erkrankung liegt einerseits in ihrer manchmal schwierigen Abgrenzung gegenüber malignen neoplastischen Veränderungen und andererseits in ihrer Bedeutung als Präkanzerose. So muß vor allem bei der Mastopathie Grad III auf das stark erhöhte Entartungs- bzw. Karzinomrisiko hingewiesen werden. (33)
- Nach Warren (59) kommen Mammakarzinome bei bereits vorliegender Mastopathie Grad III 4-5 mal häufiger vor als in normalen Brustdrüsen.
- Prechtel errechnete auf Grund einer Literaturstudie ein etwa dreißigmal höheres Entartungsrisiko bei Patientinnen mit proliferierter Mastopathie III. (46)
- Kommt zur Mastopathie Grad III eine familiäre Belastung hinzu, so erhöht sich nach einer Studie von Dupont und Page (15) das Risiko um den Faktor 10-15 .
- b) Fibröse Mastopathie: Sie tritt häufig zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr auf. Die Proliferation des Stromas steht hier im Vordergrund. (33)
- c) Sklerosierende Adenose: Hierunter versteht man umschriebene, knotenförmige Gangproliferate, in denen durch Produktion von Fasern und hyaliner Zwischensubstanz der Myoepithelien des Gangsystems Verhärtungen auftreten können. (16)

B) Tumoren:

Je nach Ursprungsort unterteilt man die Tumoren in mesenchymal, epithelial oder mesenchymal-epithelial abstammende Tumoren. Da das Mammakarzinom beinahe ausschließlich epithelialen Ursprungs ist, sind im folgenden nur die Tumoren epithelialen Ursprungs beschrieben:

Mehr als 90 % der Brustdrüsenmalignome entwickeln sich aus dem Milchgangssystem, weniger als 10 % entstehen im Lobulus-epithel. Histogenetisch ist somit das Milchgangs-Karzinom = duktales Karzinom vom Lappchen-Karzinom = lobuläres Karzinom zu unterscheiden. (26, 29)

Beide Gruppen können ein nicht infiltrierendes, d.h. präinvasives Vorstadium aufweisen (in situ wachstum):

Die Basalmembran ist noch erhalten, sodaß noch nicht mit einer Metastasierung zu rechnen ist. (29)

- Ca in situ ductale (CIS)
- Ca in situ lobulare (CLIS)

Die Bedeutung dieser nicht invasiven Gewebsveränderungen ist noch umstritten. Sie scheinen nicht obligat in ein invasives Karzinom zu münden, man muß sie jedoch unter dem Aspekt eines erhöhten Risikos betrachten. (33)

a) Ductales Karzinom:

- Carcinoma solidum: Parenchym und Stroma liegen in etwa in gleichem Verhältnis vor. Mit 80 % ist dies der häufigste Karzinomtyp der Brustdrüse.
- Carcinoma scirrhosum: hier überwiegt der Stromaanteil.
- Komedokarzinom, mit Ausbildung zentraler Nekrosen.
- Paget Karzinom, mit Infiltration der Haut, muzinöses Karzinom, mit Sekretion der Tumorzelle und medulläres Karzinom seien hier nur der Vollständigkeit wegen erwähnt, da sie extrem selten auftreten.

b) Lobuläres Karzinom:

Makroskopisch gleicht es den scirrhösen Malignomen,
histologisch kann man noch die Herkunft der Drüsenlobuli
erkennen.

IV Klinik

1) Symptomatik

Es gibt sehr wenige Frühsymptome des Brustkrebses. Laut Literatur wird in 70-80 % der Fälle von den Patientinnen selbst ein schmerzloser Knoten palpiert. Nach eigenen Ermittlungen wurde von 71 % der Patientinnen das Karzinom durch Selbstbefund entdeckt (Ausbildung eines Knotens, Verhärtung oder Veränderung der Brust). Schmerzen, Fieber und andere Beschwerden veranlaßten 9 % einen Gynäkologen aufzusuchen. So wurde das Mammakarzinom durch eine gezielte Arztuntersuchung verifiziert. In 20 % der Fälle kam es im Rahmen des regelmäßigen Krebsvorsorgeprogrammes zum Zufallsbefund eines Mammakarzinoms.

An Hand der vorliegenden Zahlen wird deutlich, daß es sehr wichtig ist, Frauen zur Selbstkontrolle ihrer Brust anzuleiten. Hierbei ist vor allem auf Knotenbildung, Mamillenhochstand, Einziehung einer Brustwarze, auf Ekzeme, Schrunden und die Grobporigkeit, das sogenannte Apfelsinenschalenphänomen, zu achten. (35, 37) So können bei Selbstbefund und anschließender Diagnostik durch den Frauenarzt ein Großteil der Mammakarzinome bereits im Frühstadium aufgespißt werden. Je früher dann der Verdacht bestätigt und die geforderten therapeutischen Maßnahmen (Quadrantenresektion, Tumorrextirpation, erweiterte Mastektomie mit entsprechender Lymphknotenausräumung) durchgeführt werden, je größer sind die Chancen, den Tumor in toto entfernt zu haben, bevor es zu einer Metastasierung kommen konnte. Ein Spätstadium der Erkrankung ist der cancer en cuirasse. (35) Subjektive Symptome der Patientinnen sind dann Gewichtsverlust, bei Pulmonalmetastasen Dyspnoe und Ergüsse. Knochenmetastasen verursachen vor allem Schmerzen und pathologische Frakturen. Bei Gehirnbefall kommt es zu neurologischen Ausfallerscheinungen. In diesem Stadium kann man alle Formen therapeutischer

Maßnahmen nur noch in palliativer Absicht ergreifen, d.h. z.B. pathologische Frakturen durch Bestrahlung verhindern, Schmerzen zu lindern und neurologische Ausfälle durch entsprechende Maßnahmen, bzw. Medikamente, für die Patientin erträglich machen.

2) Lokalisation

Um die Tumorlokalisation exakt angeben zu können, ist es allgemein üblich, die Brust in 6 Regionen zu unterteilen:

- 1) oberer äußerer Quadrant
- 2) oberer innerer Quadrant
- 3) unterer äußerer Quadrant
- 4) unterer innerer Quadrant
- 5) zentraler Drüsenkörper
- 6) Mamille

In unserer Studie konnten 97 % der Karzinome einem oder zwei der genannten Felder zugeordnet werden. In 3 % der Fälle kam es zu Verhärtungen und Knotenbildungen, die sich über die gesamte Brust verteilten. Diese 3 % wurden in den folgenden Abbildungen als multifokal gesondert ausgewiesen. Die Gegenüberstellung der Abbildungen 3 und 4 zeigt uns die unterschiedliche Häufigkeit des Karzinombefalls der einzelnen Brustregionen. In Abbildung 3 sehen wir die Auswertungen nach Watanatittan und Ram, die sehr häufig in der Literatur als Standardangaben zu finden sind. Die Abbildung 4 zeigt die Aufschlüsselung des Befalls unserer untersuchten Patientinnen.

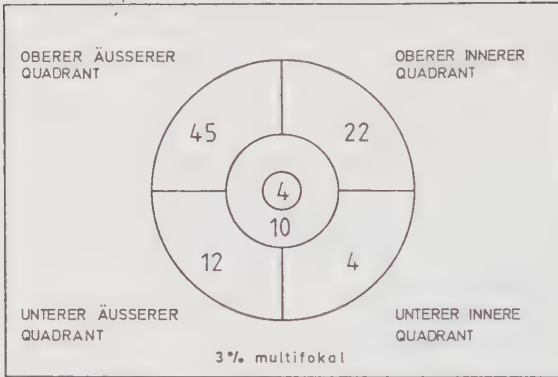


Abb. 3 Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Karzinoms nach Watanatittan und Ram (60)

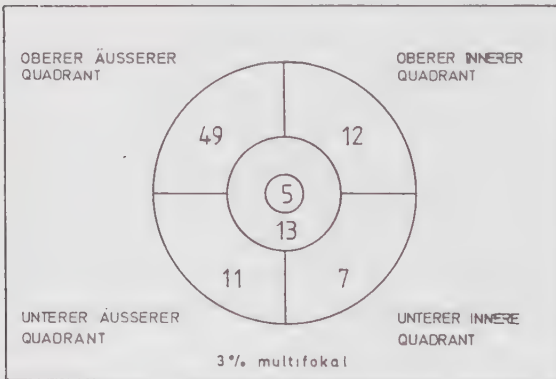


Abb. 4 Prozentuale Häufigkeit nach eigenen Erhebungen

Einig sind sich in der Literatur alle Autoren und auch unsere Ermittlungen stimmen damit überein, daß der äußere obere Quadrant am häufigsten betroffen ist (50-60 %). Haagensen (27) erklärt das damit, daß die Brustdrüse an dieser Stelle das größte Volumen besitzt. Die Lymphdrainage der medialen Anteile erfolgt durch die tiefe Brustmuskulatur zu den parasternalen Lymphknoten. Von dort gibt es Anastomosen zu den infraclaviculären, den mediastinalen und paravertebralen Lymphknoten und damit auch zum Thoraxinnenraum mit Anschluß an den Blutkreislauf. (55,57) Hess (30) leitet daraus eine eindeutig schlechtere Prognose für die medialen Karzinome ab, also oberer innerer und unterer innerer Quadrant. Gregl (24) kommt nach Auswertung seines Patientengutes allerdings auf keine unterschiedlichen Prognosen.

Seitenangaben wurden für 98 % der Patientinnen dokumentiert. Die rechte Seite war bei 47 % = 204 Patientinnen, befallen, die linke von 52 % = 229 Patientinnen. Ein beidseitiges Mammakarzinom trat bei 1,14 % = 5 Patientinnen auf. Es läßt sich also auch aus unserer Studie erkennen, daß die linke Seite um 5 % häufiger befallen wird als die rechte.

3) Diagnostik

Zur Diagnostik bieten sich heute neben der üblichen Mammographie, Xeroradiographie, Thermographie, Sonographie, Szintigraphie und Computertomographie an. In der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms kann man zwar allen Methoden eine grenzwertige Bedeutung einräumen, d.h. man kann sie in Verbindung mit einem 2. diagnostischen Hilfsmittel einsetzen, jedoch lasten jeder Methode sovieler Nachteile an, vom Kostenfaktor bis zur Ungenauigkeit, daß die Mammographie nach wie vor als Mittel der Wahl betrachtet werden muß. Man erzeugt mittels Spezialfiltern eine weiche Strahlung, die zu einer genügend unterschiedlichen Absorption und Kontrastierung des Drüsengewebes, Fettgewebes und Bindegewebes führt. (35) Sie erfolgt im kраниokaudalen und mediolateralen Strahlengang. Teilweise wird noch eine dritte Aufnahme vom processus axillaris gemacht. (35)

Die früher angegebene, relativ hohe Strahlenbelastung konnte durch Film- Folienkombinationen in Verbindung mit Streustrahlen- Weichstrahlenrastern um 50 % reduziert werden. Heute beträgt die Strahlendosis 3 - 5 rd. So sollte man sich bei unklarem Befund, bzw. bei Verdacht auf ein Karzinom, auch bei jungen Patientinnen zur Mammographie entschließen, da der Nutzen den Nachteil einer relativ geringen Strahlenbelastung bei weitem aufwiegt. Sie ist das geeignete Mittel, um Mikrokalkifikationen schon bei einer Größe von 5 mm aufzudecken. (25) So kann bei echter Frühdiagnostik entsprechend rechtzeitig therapiert werden, was über Leben und Tod der Patientin entscheiden kann. Allerdings können Frühveränderungen, bei denen es sich um reine intraduktale Neoplasien ohne Mikrokalk, um fibrotische Umgebungsreaktionen oder Gewebsverdichtungen handelt, nicht erfaßt werden. (32)

In der Bundesrepublik Deutschland sprach die deutsche Krebs- hilfe die Empfehlung zur Mammographie für folgende Patientinnen aus:

- ab 30.Lebensjahr: Im Rahmen der Krebsvorsorge bei verdächtigen Veränderungen
- ab 40.Lebensjahr: Jedes 2.Jahr
- ab 50.Lebensjahr: jährlich
- bei Risikopatientinnen, egal welchen Alters, wenn es erforderlich ist, also auch häufiger

Andere Autoren empfehlen die Mammographie: (37)

- bei suspektem Palpationsbefund
- bei sezernierender Mamma
- bei Veränderungen der Mamille, des Warzenvorhofs
- bei entzündlichen Veränderungen
- zur Verlaufskontrolle

Urban (55) plädiert dafür, bei Risikopatienten, egal welchen Alters, regelmäßige Kontrollen durchzuführen. Zu diesen zählt er Frauen mit belastender Familienanamnese, mit typischen Hyperplasien und Zysten der Mamma und Patientinnen, die bereits ein Mammakarzinom in der anderen Brust hatten.

4) operative Therapie

Im folgenden soll nicht auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten eingegangen werden, da dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Es sei nur kurz die Trendwende der Operationsmethodik aufgezeigt, aus der zu schließen ist, daß die Tatsache international akzeptiert wird, das Mammakarzinom als generalisierte Erkrankung, schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu betrachten. Das Schicksal der Patientinnen wird von Parametern wie Tumorgröße, axillärer Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus bestimmt, d.h. die Überlebensrate kann durch Erweiterung der lokalen Radikalität nicht positiv beeinflusst werden. So ist man von der klassischen, ultraradikalen Mastektomie, 1894 von Halsted und Rotter empfohlen (6, 32), abgekommen, zu Gunsten der modifizierten erweiterten Mastektomie, die derzeit als Standardoperation für alle lokaloperablen Mammakarzinome gilt. Hierbei wird die Brustdrüse vollständig von der Subcutis und vom M. pectoralis major abpräpariert. Infiltriert das Karzinom den Pectoralismuskel, wird der befallene Muskelanteil mitreseziert. Außerdem findet eine systematische Ausräumung der axillären Lymphknoten Level 1, 2 und 3, inclusive axillärem Fettgewebe statt. Wegen der Gefahr eines Lymphödems, gilt der Unterrand der V. axillaris als Präparationsgrenze. (17) Der Übergang zur modifiziert radikalen Mastektomie hat zumindest die kosmetischen und funktionellen Ergebnisse verbessert, aber es ist immer noch eine Amputation der Brust, also eine für die Persönlichkeit der Frau ernstzunehmende Komplikation damit verbunden. (17) Als eine echte Alternative zur Mastektomie kann man heute das bereits teilweise durchgeführte Resektionsverfahren in Kombination mit einer Strahlen-

therapie betrachten. Es liegen bereits Studien vor, aus denen hervorgeht, daß die Überlebenschancen durch dieses Verfahren weder verschlechtert noch verbessert werden, d.h. also, daß man der Patientin die psychische Belastung einer Brustamputation, die viele Frauen einer "Verstümmelung" gleichsetzen, in Zukunft eventuell ersparen kann, da die Extirpation des Tumors als kurativ ausreichende Maßnahme angesehen werden kann.

(Retrospektive Auswertung einer konservativen Chirurgie, kombiniert mit Radiotherapie zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms am Princess Margret Hospital in Toronto und am Curie Institut in Paris).

Dies ist jedoch noch in der Entwicklung, eine definitiv "richtige" Operationsmethode kann daher zur Zeit nicht angegeben werden. (17)

5) Stadieneinteilung

Die Union Internationale contre le Cancer (UICC) empfiehlt die Klassifizierung aller Karzinome nach dem TNM Stadium:

- Tumorgroße (T)
- Palpationsbefund der axillären Lymphknoten (N)
- Fernmetastasierung (M)

Da in den folgenden Auswertungen hauptsächlich der postoperative Verlauf der Krankheit in Bezug auf Lokalrezidiv und Fernmetastasierung betrachtet wird, wurden nicht die klinischen TNM Stadien, sondern die postchirurgischen, pathologisch definitiv abgeklärten Stadien, also die pT pN pM Stadien verwendet.

Nachfolgend nun in Tabelle 2 der pTNM-Schlüssel für Mammakarzinome (54)

pT = Primärtumor

- pT_{IS} = Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT₀ = keine Evidenz für Primärtumor bei histologischer Untersuchung des Resektats
pT₁ = der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger
1a: ohne Fixation am darunterliegenden Mpectoralis
1b: mit Fixation am Mpectoralis
pT₂ = der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, jedoch nicht mehr als 5 cm
2a: ohne Fixation am Mpectoralis
2b: mit Fixation am Mpectoralis
pT₃ = Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5 cm aber weniger als 10 cm
3a: ohne Fixation am Mpectoralis
3b: mit Fixation am Mpectoralis
pT_H = Tumor jeglicher Größe mit Infiltration der Haut oder der Brustwand
4a: Fixation an der Brustwand
4b: mit Armödem, mit Infiltration oder Ulceration der Haut (einschl. Apfelsinenhaut, Satellitenhautknoten)
4c: Beides
pT_x = Die Ausdehnung der Invasion kann nicht beurteilt werden

pN = Regionäre Lymphknoten:

- pN₀ = Keine Evidenz für Invasion der regionären Lymphknoten
pN₁ = Bewegliche, homolaterale Lymphknoten
pN_{1a} = Mikrometastasen 0,2 cm oder weniger in einem oder mehreren Knoten
pN_{1b} = Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten
pN₂ = Befall der homolateralen, axillären Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind
pN₃ = Befall der homolateralen supra- oder infraclaviculären Lymphknoten
pN_x = Das Ausmaß der Invasion kann nicht beurteilt werden

pM = Fernmetastasen:

- M₀ = Keine Fernmetastasen nachweisbar
pM₁ = Fernmetastasen vorhanden
pM_{1a} = Hautbefall außerhalb der Mamma
pM_{1b} = Befall der kontralateralen Lymphknoten oder der kontralateralen Mamma
pM_{1c} = Metastasen an Lunge, Pleura, Skelett, Leber etc.

<u>Stadium I :</u>	pT_1	pN_0	M_0
<u>Stadium II :</u>	pT_1	pN_1	pM_0
	pT_2	pN_0	pM_0
	pT_2	pN_1	pM_0
<u>Stadium III :</u>	pT_1	pN_2	pM_0
	pT_1	pN_3	pM_0
	pT_2	pN_2	pM_0
	pT_2	pN_3	pM_0
	pT_3	pN_0	pM_0
	pT_3	pN_1	pM_0
	pT_3	pN_2	pM_0
	pT_4	jedes N	pM_0
<u>Stadium IV :</u>	jedes pT , jedes pN bei pM_1		

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM System

V Patientengut und Methodik

1) Patientengut

Die Studie umfaßt Patientinnen, die im Zeitraum vom 1.1.1978 bis 31.12.83 wegen eines Mammakarzinoms in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern behandelt wurden. (534 Patientinnen) Die Tabelle 3 zeigt uns eine exakte Aufschlüsselung all der Mammakarzinompatientinnen, die aus folgenden Gründen in unserer Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten:

- Bei 74 Patientinnen war das Mammakarzinom synchron oder diachron als Zweitumor angegeben, d.h. die Patientinnen waren entweder primär an einem anderen Karzinom erkrankt, das Mammakarzinom trat erst im Verlauf auf, oder die Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose neben dem Mammakarzinom bereits ein zweites Karzinom, wobei dieses nicht als Metastase des Mammakarzinoms angesehen werden konnte. In diesen Fällen könnte man keine Aussage über das Mammakarzinom auswerten, ohne einen direkten Bezug auf das Zweitkarzinom zu nehmen. Die Gefahr verfälschter Ergebnisse erschien uns hier sehr hoch.
- 5 ausländische Patientinnen waren im Klinikum operiert worden; der weitere Krankheitsverlauf, bzw. der aktuelle Status, war nicht feststellbar, da die Patientinnen nach Information des Hausarztes und der Meldebehörde in ihre Heimat zurückgegangen waren.
- 9 Patientinnen fielen aus der Auswertung, da über ihren Verbleib keine Angaben möglich waren.

534 Patientinnen
././ 74 Mamma Ca synchron bzw. diachron mit Zweitkarzinom aufgetreten
<u>460 Patientinnen</u>
././ 5 kein Verlauf (im Ausland)
././ 9 kein Verlauf (nicht auffindbar)
<u>446 Patientinnen</u>
Ausreißerquote 3 %

Tabelle 3: Zusammensetzung des Patientengutes

So steht für die eigentliche Studie ein Patientengut von 446 Personen zur Verfügung.

Nach dem Jahr der Primärdiagnose und Therapie lassen sich die Patientinnen folgendermaßen unterteilen:

1978	32 Patientinnen	7,3 %
1979	36 "	8,2 %
1980	57 "	12,8 %
1981	90 "	20,2 %
1982	130 "	29,2 %
1983	101 "	22,3 %
Summe	446 Patientinnen	100 %

Tabelle 4: Zusammensetzung des Patientengutes nach Jahrgängen

Ihnen allen ist gemeinsam die Diagnose Mammakarzinom mit anschließender Operation und Nachbehandlung.

Die Operationsmethoden teilen sich folgendermaßen auf:

Operationsmethode	% Angabe
modifiziert radikale Mastektomie (ohne M.pectoralis)	91 %
erweiterte Mastektomie mit Teilresektion des M.pectoralis	7 %
Quadrantenresektion	0,4 %
Tumorexstirpation	0,6 %
Subcutane Mastektomie	1,0 %

Tabelle 5: Aufteilung der Operationsmethoden

Die Nachbehandlung hängt von Parametern wie Tumorgröße, axillären Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, aber auch vom Alter und Allgemeinzustand der Patientinnen ab. So kann keine allgemein gültige Empfehlung zur Nachtherapie ausgesprochen werden. Jeder Fall muß gesondert betrachtet werden, um ein möglichst optimales kuratives Ergebnis zu erzielen.

Tabelle 6 zeigt die Therapiemöglichkeiten, die bei unseren Patientinnen angewendet wurden.

Therapie	Patienten	Prozent
OP	196	44 %
OP + Rad.	117	26 %
OP + Chemo.	82	18 %
OP + Hormon	44	10 %
OP + Hormon + Rad.	7	2 %
Summe:	446	100 %

Tabelle 6: durchgeführte Therapien

2. Methodik

Aus den Krankenakten dieser Patientinnen sollte nun ein möglichst lückenloser Krankheitsverlauf, beginnend bei der Erstdiagnose, bis zum jetzigen aktuellen Krankheitsstatus, retrospektiv dokumentiert werden. Es gab 3 verschiedene Fragebögen. (siehe Anhang) Für jede Patientin mußten mindestens 2 Formulare ausgefüllt werden, der Ersterhebungsbogen und eine Folgeerhebung über den aktuellen Gesundheitsstand der Patientin.

1) Ersterhebungsbogen

Es werden 17 Fragen zum Zeitpunkt der Diagnose, zur Eigen- und Familienanamnese, zur Information über Lage, Größe, Histologie und Therapie des Tumors erhoben. Dieser Bogen lag teilweise bereits vor, da er zu Beginn jeder Behandlung ausgefüllt werden sollte. (ca. 50 %)

2) Allgemeiner Folgeerhebungsbogen

In diesem Formular soll der weitere Krankheitsverlauf lückenlos dokumentiert werden, d.h. also, bei jeder Veränderung der Erkrankung, ob es nun ein Rezidiv, eine Metastasierung, eine Progression bereits bekannter Metastasen, eine Remission oder Tumorfreiheit ist, sollte ein Bogen ausgestellt werden.

17 Angaben über Veränderungen der Erkrankung, Therapie, Folgeerkrankungen sind möglich. Bei den Patientinnen, die das Brustkrebs-Nachsorgeprogramm der Klinik wahrnehmen, sollte dieses Formular parallel zur Krankenakteneintragung regelmäßig geführt werden. Teilweise lag es bereits vor, ein großer Teil mußte allerdings retrospektiv erhoben werden.

3) Ein 3.Fragebogen stand zur Verfügung, ebenfalls ein Folgeerhebungsbogen, jedoch mit der Möglichkeit, mehrere aufeinanderfolgende Ereignisse mit entsprechender Therapie aufzuzeigen. z.B. Patientin hat Lokalrezidiv, darauf Metastasierung eines Organs, weitere Lokalrezidive, neue Metastasenherde; alle zeitlich nacheinander auftretend.

4 weitere Krankheitsverläufe können eingetragen werden, abschließend der aktuelle Stand.

So konnten für die 446 zu untersuchende Patientinnen 774 Verlaufsangaben gemacht werden. Sie verteilten sich wie folgt:

Verläufe	Patienten	Prozent
keine Angabe	23	5,16 %
1 "	251	56,28 %
2 Angaben	86	19,28 %
3 "	43	9,64 %
4 "	16	3,59 %
5 "	13	2,91 %
6 "	9	2,05 %
7 "	2	0,45 %
8 "	2	0,45 %
9 "	1	0,22 %
Summe	446	100 %

Tabelle 7 : Verteilung der Anzahl der Verlaufsangaben

Ziel der Folgeerhebungen sollte sein, alle Patientinnen der 5 zu untersuchenden Jahrgänge ins follow up aufzunehmen, d.h. von allen Patientinnen eine möglichst aktuelle Information über ihren Gesundheitsstand zu bekommen. So kann man sagen, daß außer den verstorbenen Patientinnen und der Ausreißerquote von 3 % von allen restlichen Patientinnen eine Folgeerhebung über den aktuellen Status vorliegt, die November/Dezember 1984, oder die 1.Hälfte des Jahres 1985 als neuestes Dokumentationsdatum aufweist. Dokumentationsende war der 31. August 1985.

Beim Ausfüllen der Formblätter kristallisierten sich 3 Patientengruppen heraus:

- 1.Gruppe: Die Patientinnen waren von Gynäkologen mit Verdacht auf Mammakarzinom überwiesen worden. Sie wurden im Klinikum operiert, die Nachsorge übernahm der überweisende Arzt. Hier mußte der aktuelle Befund über den Arzt in Erfahrung gebracht werden. (ca. 180 Patientinnen)
- 2.Gruppe: Die Patientinnen waren zur Primärtherapie überwiesen worden und nehmen nun das Nachsorgeprogramm der Klinik wahr. Bei ihnen mußten die aktuellen Befunde nur von der Krankenakte auf die Formblätter übertragen werden; teilweise war dies bereits geschehen.
- 3.Gruppe: Die Patientinnen hatten nach der Operation noch kurze Zeit an der Nachbehandlung oder Nachsorge teilgenommen, waren jetzt aber schon 1-4 Jahre aus dem follow up verloren gegangen. Diese Gruppe nachzuerheben, stellte sich als besonders schwierig heraus. Hier mußte zuerst der Hausarzt, bzw. der damals einweisende Gynäkologe, um Auskunft gebeten werden; teilweise waren die Patientinnen seit der Operation jedoch nicht mehr beim Arzt gewesen, sie hatten sich Selbsthilfegruppen angeschlossen oder eine homöopathische Weiterbehandlung vorgezogen. Hier wurde

Kontakt zu den Patientinnen aufgenommen, um Information über den aktuellen Stand zu erhalten. Mit dem Ausfüllen der Formulare war die Dokumentation beendet, mit Hilfe eines Computers konnte nun die Auswertung stattfinden. In den Fragestellungen wurde besonderer Wert auf Verbindungen von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung zur Primärdiagnose und Therapie gelegt, da dies ja die Hauptthematik der vorliegenden Studie darstellt.

Bevor wir nun zu den eigentlichen Ergebnissen kommen, sei noch kurz auf das statistische Prüfverfahren hingewiesen. Da es sich um eine medizinisch-statistische Arbeit handelt, soll nun ein Kapitel der Statistik gewidmet werden. Es soll dem Laien die Grundvoraussetzungen, die für jede statistische Arbeit unumgänglich sind, mit möglichst einfachen Worten erklären.

3. Statistisches Prüfverfahren

Mit Hilfe eines Prüfverfahrens, auch Prüftest genannt, kann man feststellen, ob die bei einer Auswertung aufgetretenen Abweichungen zufälliger oder wesentlicher Natur sind. (38) Bei den Prüfverfahren geht man von der Annahme oder Hypothese aus, daß die beiden zu untersuchenden Stichproben derselben Grundgesamtheit angehören, bzw., daß die Stichprobe der betrachteten Grundgesamtheit angehört, d.h., daß in beiden Fällen die Unterschiede nur zufällig sind. Diese Hypothese wird Nullhypothese (H_0) genannt. Entsprechend wird die andere Möglichkeit des Entscheids Alternativhypothese (H_1) genannt. Mit Hilfe des Prüftests entscheidet man nun über Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese. Man muß jedoch beachten, daß Annehmen der Nullhypothese nichts weiter heißt, als diese der Alternativhypothese vorzuziehen. Es ist nicht gesagt, daß der Entscheid deshalb richtig ist, da er auf der Stichprobe vom Umfang n beruht und die Möglichkeit des Irrtums besteht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wird normalerweise 0,05, 0,01, 0,001 gewählt. (5,22,28,36) Um die Nullhypothese zu prüfen, wird häufig die Normalverteilung, bzw. andere Prüfverteilungen, die eine normalverteilte Grundgesamtheit voraussetzen, verwendet.

Im folgenden sei nun kurz die Chi Quadrat (χ^2) Verteilung erklärt, da wir uns für dieses Prüfverfahren entschieden haben und viele der folgenden Auswertungen darauf beziehen werden. (36) Für die Kontingenztafel mit den beiden Merkmalen A und B kann man den Test ebenfalls anwenden. Es habe A l Ausprägungen und B insgesamt m Ausprägungen. So muß bei jeder Tafel geprüft werden, ob die beiden Merkmale überhaupt in Abhängigkeit voneinander stehen. Die Hypothese H_0 lautet: A und B sind voneinander unabhängig. Durch Ermittlung der Freiheitsgrade (f) einer jeden Kontingenztafel nach der Formel:

$$f = (l-1) \cdot (m-1)$$

und der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 in

unserem Falle läßt sich nun aus der tabellarisierten χ^2 Verteilung der kritische Wert χ_0^2 ablesen. (38)

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m \frac{(n_{ij} - \tilde{n}_{ij})^2}{\tilde{n}_{ij}}$$

$$\tilde{n}_{ij} = \frac{(n_{i.} \cdot \hat{n}_{.j})}{N}$$

$$\hat{n}_{.j} = \sum n_{ij}$$

Stellt man nun den tabellarisch ermittelten kritischen Wert χ_0^2 dem errechneten χ^2 Wert gegenüber, läßt sich sofort ersehen, ob die Hypothese H_0 der Hypothese H_1 vorgezogen werden kann, bzw., ob H_0 zu verwerfen ist, was bedeuten würde, daß die Merkmale A und B unabhängig voneinander sind. (Mit 5 %iger Irrtumswahrscheinlichkeit)

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir mit Hilfe des Chi Quadrat-Tests überprüft haben, ob unsere Ermittlungen in Bezug auf Lokalrezidiv und Fernmetastasierung nach erfolgter Primärtherapie bei 446 Mammakarzinom-Patientinnen als repräsentativ angesehen werden können.

Denn nur wenn dies gewährleistet ist, können wir von unseren Ergebnissen erwarten, daß sie auch für die Grundgesamtheit aller Mammakarzinom-Patientinnen ihre Gültigkeit haben.

Ebenso wurde mit dem Chi Quadrat-Test überprüft, ob die Merkmale, die wir im folgenden miteinander in Abhängigkeit gebracht haben, auch voneinander abhängig sind.

Abschließend kann man sagen, daß unser Patientengut als zufällige Stichprobe aus einer Grundgesamtheit angesehen werden kann und somit unsere Ermittlungen allgemein gültig sind.

VI Eigene Ergebnisse

1) Altersverteilung der Patientinnen:

Wie alt war die Patientin bei Diagnosestellung? In der folgenden Abb.5 sind alle Patientinnen zusammengefaßt, unabhängig davon, ob die erstmalige Aufnahme in die Klinik zur Primärtherapie, Zusatztherapie oder wegen eines Rezidivs erfolgte. Zur Erklärung der Abb.5 : Die 1.Säule beschreibt die Altersverteilung unserer 446 Patientinnen:

Unter dem Median verstehen wir einen Wert, bei dem 50 % einer zu untersuchenden Grundgesamtheit unter, bzw. zeitlich vor diesem Wert, die restlichen 50 % über oder zeitlich nach diesem Wert liegen.

In der vorliegenden Säule stellt der Median das Patientinnenalter von 53 Jahren dar, d.h. also, 50 % unseres Patientengutes ist jünger als 53 Jahre, 50 % ist älter. Die Quartile liegt bei 43 Jahren, d.h. 25 % aller Patientinnen sind jünger als 43 Jahre, 75 % über 43.

In Säule 2 und 3 haben wir unser eigenes Patientengut, in Altersklassen unterteilt, allen bayerischen Mammakarzinom-Patientinnen gegenübergestellt. Aus dem Vergleich der beiden Säulen läßt sich beurteilen, ob unsere 446 Patientinnen als eine repräsentativ zu betrachtende Gruppe angesehen werden kann. Denn nur dann ist es möglich, alle weiteren Aussagen in Bezug auf Lokalrezidiv und Fernmetastasierung als allgemein gültig zu erklären. Betrachtet man nun die beiden Säulen, so erkennt man 2 geringfügige Abweichungen. Bei den 40-45jährigen Patientinnen haben wir ein größeres Patientengut, bei den 60-65jährigen liegen wir unter dem bayerischen Durchschnitt. Daraus läßt sich schließen, daß unsere Patientinnen geringfügig jünger als der bayerische Durchschnitt sind. So läßt sich abschließend sagen, daß wir sehr nahe am bayerischen Durchschnitt liegen und alle weiteren Aussagen als allgemein gültig angesehen werden können.

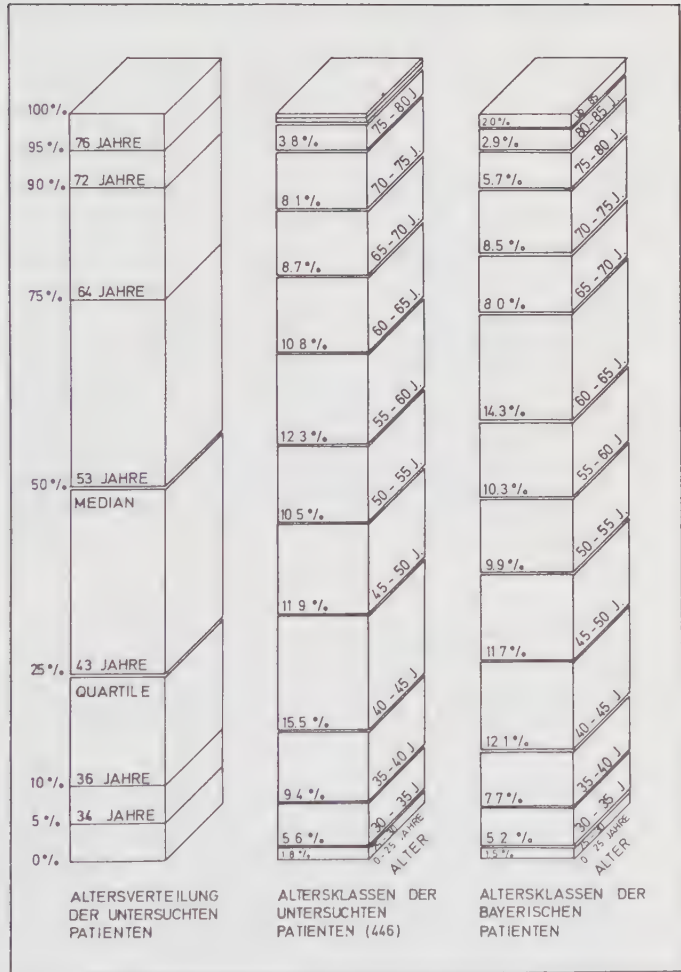


Abb. 5: Alter bei Diagnosestellung

2) Stadieneinteilung:

Wir können unsere 446 Patientinnen nach den auf Seite 20 erklärten Tumorstadien in folgende 6 Gruppen unterteilen:

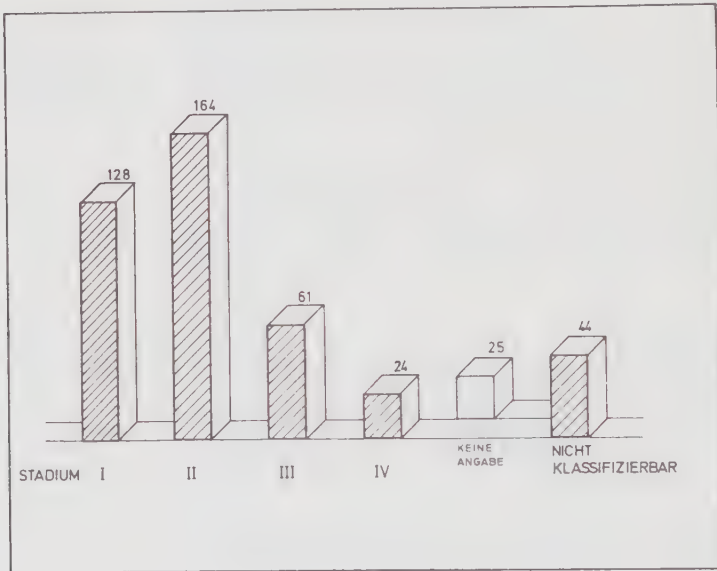


Abb. 6 : Einteilung in Tumorstadien

Es ist ganz natürlich, daß Stadium 1 und 2 über 50 % des Patientengutes ausmachen. Dank der von allen Medien angepriesenen regelmäßigen Krebsvorsorge und der empfohlenen regelmäßigen monatlichen Selbstkontrolle, kann ein Großteil der Mammakarzinome relativ früh diagnostiziert und therapiert werden. Allerdings erstaunt es doch, daß Stadium 3 und 4 immerhin 19 % ausmachen. Zu einem großen Teil tragen die Patientinnen selbst die Schuld, da durch unentschlossenes, zögerndes Ver-

halten häufig sehr spät das Karzinom diagnostiziert, bzw. therapiert werden kann. Säule 5 setzt sich aus Patientinnen zusammen, die primär nicht in unserem Klinikum therapiert wurden. Teilweise war es nicht möglich, Informationen über das Tumorstadium von der anbehandelnden Klinik zu bekommen. Zur Säule 6 wäre noch hinzuzufügen, daß hier alle Patientinnen zusammengefaßt wurden, bei denen das Stadium nicht eindeutig festgelegt werden konnte (pT_x pN_0 / pT_1 pN_x). So kann die Tumorgroße unter Umständen nicht mehr angegeben werden, wenn bei einer vorausgegangenen Probeexcision schon ein Großteil des Tumors entfernt wurde, oder keine exakte Angabe zum Lymphknotenbefall gemacht wurde. In dieser Säule sind allerdings auch einige Patientinnen enthalten, bei deren pTNM-Stadium formale Fehler auftraten, so daß sie vom Computer nicht bearbeitet werden konnten.

3) Therapie

Wir betrachten nun die therapeutischen Maßnahmen, die ja größtenteils aus Operation und einer der Tumorgröße entsprechenden Nachbehandlung bestehen. Je nach Alter, Allgemeinzustand und vor allem nach der Willensbereitschaft, bzw. der Kooperationswilligkeit der Patientin, muß für jeden Einzelfall (das Tumorstadium immer berücksichtigend) die entsprechende Nachbehandlung gewählt werden. Mehrere Kombinationen sind möglich. Auch in Tabelle 8 haben wir uns wieder auf das post TNM Stadium bezogen, da es exaktere Aussagen zuläßt. Bei Unklarheiten der Stadieneinteilung I bis IV bitte bei Tabelle 2 nachschlagen.

Therapie	<u>Stadium</u>				keine Angabe
	I	II	III	IV	
Sonstiges	2	12	10	7	15
Operation	108	45	7	5	31
Operation u. Radiatio	16	52	28	2	19
Operation u. Chemotherapie	2	54	15	6	5
Operation u. Hormon- und Chemotherapie	0	1	1	4	1
Summe	128	164	61	24	69
Gesamtsumme 446					

Tabelle 8: Behandlung und post-Stadium

4) Mehrfachmalignome

Bei 8,42 % = 41 Patientinnen, wurde zu einem späteren Zeitpunkt ein 2. Malignom diagnostiziert. Die Lokalisation des 2. Karzinoms kann man aus folgender Übersicht ersehen:

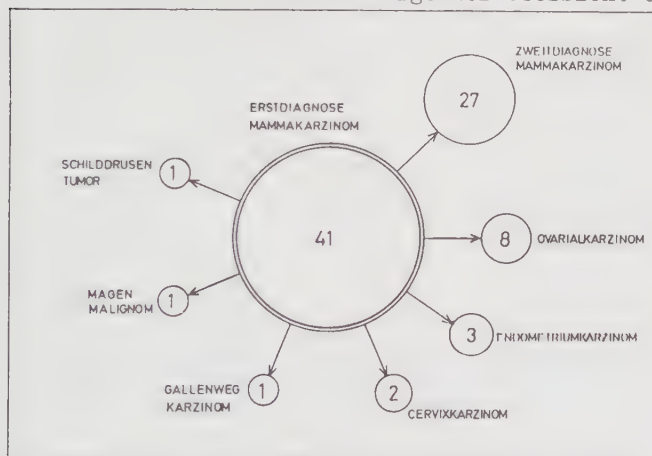


Abb. 7 : Übersicht über Zweitmalignome

Die 27 Mammakarzinome (65 %) der kontralateralen Seite werden im folgenden noch in Bezug auf ihr zeitliches Auftreten betrachtet. Als zweithäufigste Lokalisation fallen die Ovarien auf. 8 Patientinnen, d.h. 20 % der Zweitmalignome, sind Ovarialkarzinome: kann man hier wirklich von einem Zweitkarzinom sprechen? Die Metastasierung vom Mammakarzinom in die Ovarien kann bei der geringen Patientenzahl nicht als sicher, aber doch als ziemlich wahrscheinlich, angegeben werden.

5) Das Mammakarzinom der kontralateralen Seite

Zeit bis zum 2. Mammakarzinom	Patientinnen	Prozent (%)
1 Monat	12	36,4
6 Monate	3	9,1
1 Jahr	4	12,1
1,5 Jahre	8	24,2
2 Jahre	1	3,0
2,5 Jahre	0	0,0
3 Jahre	3	9,2
3,5 Jahre	0	0,0
4 Jahre	1	3,0
5 Jahre	1	3,0
=====	=====	=====
Summe	33	100 %

Tab. 9: Zeitdauer bis zum Auftreten eines 2. Mammakarzinoms

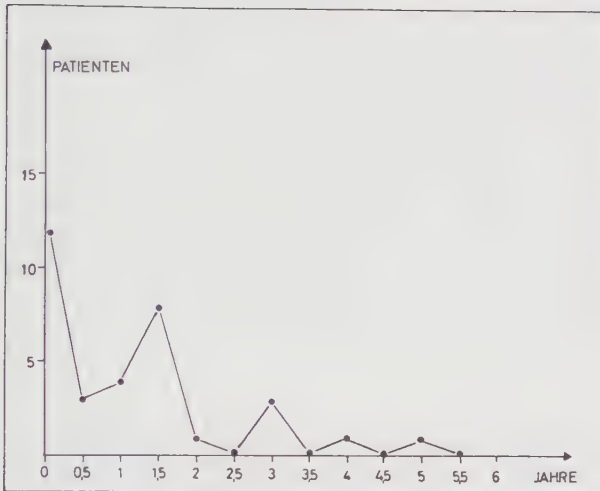


Abb. 8 : Zeitdauer bis zur Diagnose des 2.Mammakarzinoms

Die 33 Patientinnen aus Tab. 9 mit einem 2.Mammakarzinom setzen sich wie folgt zusammen:

- 5 Fälle mit simultanem Auftreten
- 27 Fälle mit diachronem Auftreten
- 1 Fall mit Metastasenlokalisation Mamma

Aus der Abb. 8 erkennt man, daß innerhalb des 1.Monats bei 12 Patientinnen (36,36 %) bereits die kontralaterale Seite befallen war. In dieser Patientinnengruppe kann das Vorhandensein des Zweitkarzinoms bei Diagnosestellung und Therapie des Primärtumors als ziemlich sicher vorausgesetzt werden. Außerdem kann man sagen, daß innerhalb der ersten 1 1/2 Jahre das größte Risiko des Befalls der 2.Mamma besteht. Ist nach ca. 1 1/2 Jahren kein zweites Karzinom aufgetreten, sinkt die Wahrscheinlichkeit, die Kurve fällt dann kontinuierlich ab.

Nach 3,5 Jahren sollte zwar weiterhin eine regelmäßige Nach- bzw. Vorsorge der Brust durchgeführt werden. Die Gefahr, ein 2.Mammakarzinom zu bekommen, ist dann aber deutlich gemindert.

6) Fernmetastasierung

a) Lokalisation:

Bei unserem Patientengut stellten sich zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung bei 27,13 % Fernmetastasen ein. Wir haben bei 121 Patientinnen 233 Metastasenlokalisationen gefunden, das bedeutet für jede metastasierende Patientin im Schnitt 2 Metastasen (exakt 1,93 Metastasen pro Patientin). Die Hauptzielorgane des metastasierenden Geschehens, mit der Häufigkeit ihres Befalls, sind in Tabelle 7 und Abbildung 9 zu sehen. Mehrfache Angaben wurden berücksichtigt.

LOKALISATION DER METASTASEN	HAEUFIG-ABSOLUT	HAEUFIG-PROZENT
LUNGE	45.	37.19 %
PLEURA	21.	17.36 %
SKELETT	88.	72.73 %
ZNS	10.	8.26 %
LEBER	35.	28.93 %
HAUT	12.	9.92 %
LYMPHKNOTEN	9.	7.44 %
PERITONEALKARZINOSE	2.	1.65 %
METASTASENLOKAL. NICHT ANGEGEBEN	11.	9.09 %
SUMME	233.	121.

Tab. 10: Lokalisation der Metastasen

Die unterschiedlichen Zahlenangaben der Metastasenlokalisationen beruhen darauf, daß 224 Metastasenlokalisationen, in Organe unterteilt, ermittelt wurden, daß jedoch teilweise einem Zielorgan mehrere Metastasen zugesprochen wurden (z.B. Skelettmetastase im Knie, Becken und in der Schädelkalotte).

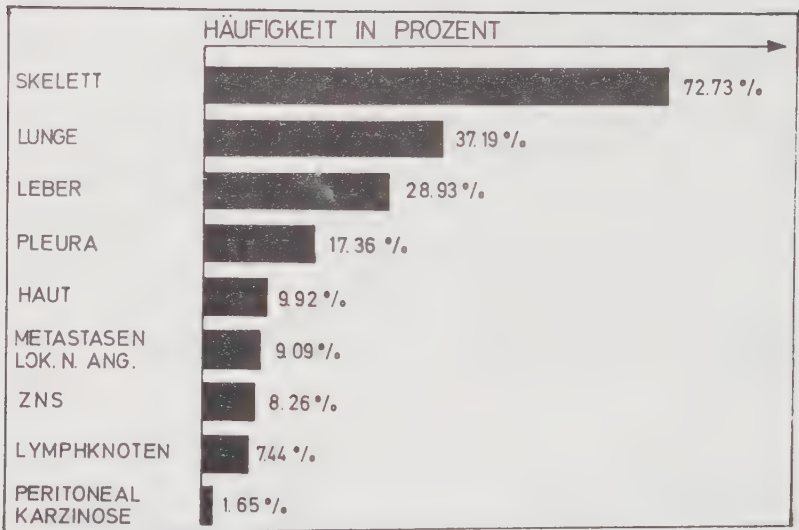


Abb. 9 : Lokalisation der Metastasen

Wir wollen uns nun mit den Patientinnen beschäftigen, bei denen, unabhängig vom zeitlichen Auftreten, 2 oder mehrere Metastasenbefunde dokumentiert wurden. Die Metastasenbefunde sind in 2 Gruppen zu unterteilen:

- es kommt zum Befall mehrerer Organe (Leber, Lunge, Skelett)
- ein Organ hat eine Metastase, es kommt zur 2. Metastase, bzw. zur Progredienz

Der 2. Punkt muß in Bezug auf das folgende Säulendiagramm (Abb. 10) noch etwas erklärt werden:

Bei den Säulen: Leber - Leber und Lunge - Lunge kann es zu Interpretationsschwierigkeiten kommen. Nehmen wir an, ein einzelner Lungenherd wurde diagnostiziert, kurz darauf war ein Großteil der Lunge befallen.

Nun Besteht die Möglichkeit, entweder eine 2.Lungenmetastase zu dokumentieren, oder aber, was eindeutiger und aussagekräftiger ist, es wird im folgenden Erhebungsbogen von einer Progredienz der Lungenmetastasierung gesprochen.

Im Skelett sieht die Sache ganz anders aus; es kann eine Metastase des Kniegelenks, der Wirbelsäule und des Beckens vorliegen. Dann können tatsächlich 3 einzelne Metastasen angegeben werden. Kommen jedoch zu einer Metastase der Wirbelsäule mehrere Herde hinzu, sollte auch hier von einer Progredienz gesprochen werden. In der folgenden Abbildung 10 werden die häufigsten Metastasenkombinationen graphisch dargestellt.

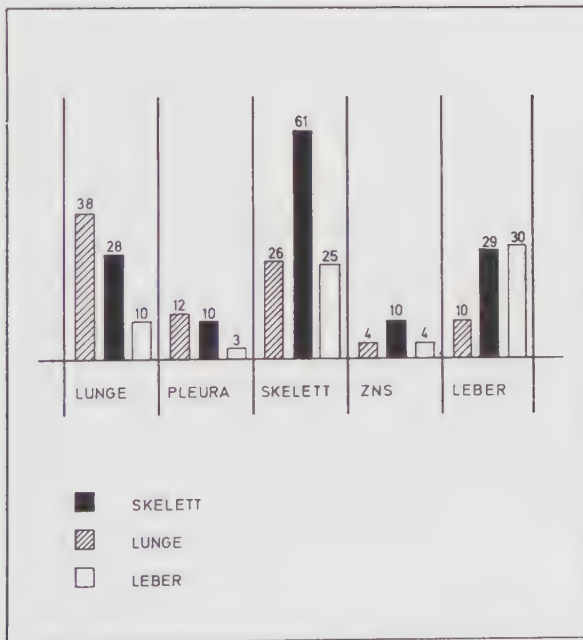


Abb. 10 : Die häufigsten Kombinationen bei mehrfacher Metastasenlokalisation

Aus den Abbildungen 9 und 10 läßt sich die dominante Skelettmetastasierung erkennen. Beim primären Metastasenbefall steht das Skelett mit 73 % in absoluter Führungsposition. Liegt bereits eine Metastasierung vor, egal ob Skelett, Leber oder Lunge, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, bei weiterer Metastasierung Ansiedlungen im Skelett zu bekommen. Weiter läßt sich erkennen, daß bei bestehender Metastasierung, ein progredientes Verhalten des bereits betroffenen Organs wesentlich eher zu erwarten ist, als der Neubefall anderer Organe. Hier macht nur die Leber eine Ausnahme. Die Chancen stehen gleich, ob es zu einer Progredienz in der Leber kommt, oder aber zu einem Neubefall des Skeletts. Kommt es nach einer primären Skelettmetastasierung jedoch zum Befall eines anderen Organs, ist die Wahrscheinlichkeit des Leberbefalls mit der des Lungenbefalls als gleich hoch einzustufen.

b) zeitliches Auftreten:

Gemeint ist hier die Zeitdauer nach durchgeführter Primärtherapie bis zum Nachweis der 1. Metastase.

Bei 22,3 % aller metastasierten Patientinnen bestand bereits bei Therapie des Mammakarzinoms eine Metastasierung, bzw. sie wurde innerhalb der ersten 30 Tage nach durchgeführter Primärtherapie diagnostiziert. Die Kurve steigt dann bis 2 1/2 Jahre ziemlich steil an, das Risiko ist hier am größten, nach 2 1/2 Jahren flacht die Kurve deutlich ab. Nach 7 Jahren war unsere Beobachtungszeit beendet, von 446 Patientinnen waren bei 121 Metastasen aufgetreten.

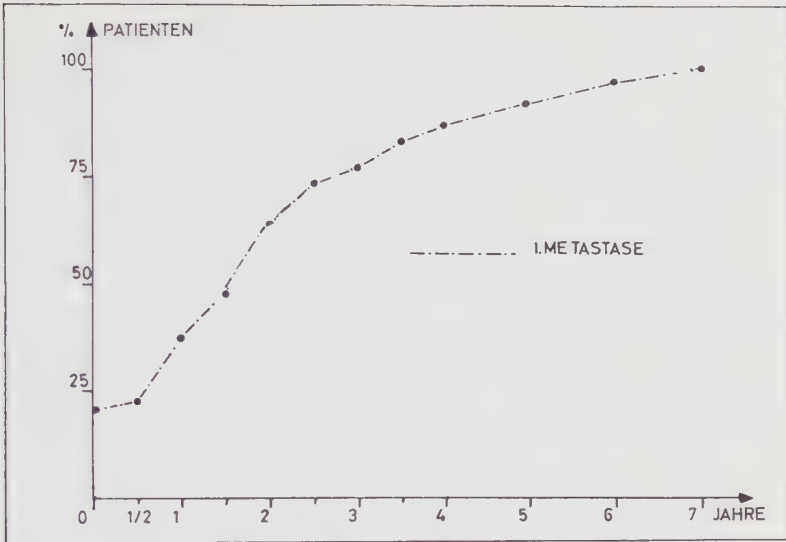


Abb. 11 : Zeitdauer bis zum Nachweis der 1. Metastase

Die Abbildung 12 stellt eine Aufschlüsselung der Kurve erste Metastase aus Abb. 11 in die einzelnen Lokalisationen dar.

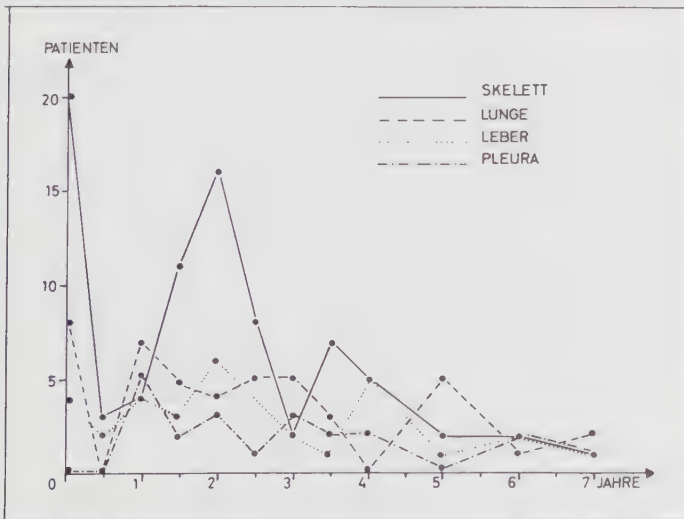


Abb. 12 : Zeitdauer bis zur Metastasierung der häufigsten Metastasenlokalisationen

Auch hier wieder auf Position 1 das Skelett, das schon von Beginn bis 2 1/2 Jahre dominiert. Leber- und Lungenmetastasen zeigen sich auch schon zu Beginn; in den 7 Jahren kommt es jedoch zu keinen bedeutenden Spitzen, bzw. Abflachungen. Ganz anders stellt sich die Kurve der Pleura dar.

Zu Beginn kaum Patientinnen, im ersten Jahr ein doch ziemlich steiler Anstieg, der dann bis zum 7. Jahr wieder abflacht. In Abbildung 13 soll noch einmal das Auftreten der häufigsten Metastasenlokalisationen betrachtet werden. Wir wollen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an, den weiteren Verlauf in zeitlicher Abhängigkeit darstellen. Wir haben für jede Metastasenlokalisation 3 Säulen; je nach Zeitpunkt des Auftretens unterscheiden wir:

- zu Beginn einzeln auftretende Metastasen, d.h. nur eine Metastasenlokalisation
- alle zu Beginn aufgetretenen Metastasen; hier sind Patientinnen gemeint, die zu Beginn der Metastasierung 2 oder mehrere Metastasen hatten
- alle im Verlauf der Erkrankung aufgetretenen Metastasen werden zusammengefaßt.

Stellt man die Säulen gruppenweise voreinander, kann man die Verhältnisse von Beginn bis zum Ende, gemeint ist hier das Beobachtungsende, deutlich erkennen. Man sieht, daß beim Skelett schon zu Beginn viele Patientinnen metastasiert sind (52 %), der Zuwachs dann allerdings nur bei 20 % liegt, wegen die Lebermetastasen sich verdreifachen (von 9 % auf 29 %). Auch die Lunge erscheint interessant, da eine Verdoppelung eintritt (von 16 % auf 37 %). Pleurametastasen zu Beginn sind sehr sehr selten (3 %), sie nehmen dann aber im Verlauf eine ganz bedeutende Position ein (17 %).

Eine primäre ZNS Metastasierung wird in der Literatur sehr selten angegeben; bei uns trat sie gar nicht auf. In Verbindung mit anderen Metastasen kam es dann doch bei 8 % unserer metastasierten Patientinnen zum ZNS Befall.

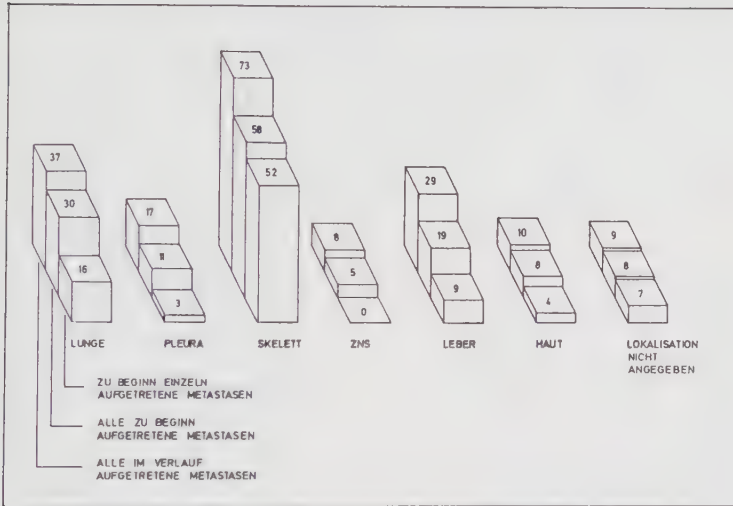


Abb. 13 : Die häufigsten Metastasenlokalisationen im zeitlichen Auftreten (in %)

c) Unilokuläre Metastasierung

Wir haben 75 Krankheitsverläufe mit unilokulär beginnender Metastasierung. 58 Patientinnen waren nicht primär metastasiert, bzw. innerhalb der ersten 30 Tage nach operativer Primärtherapie konnten keine Metastasen nachgewiesen werden. Nur diese werden in Abbildung 14 betrachtet:

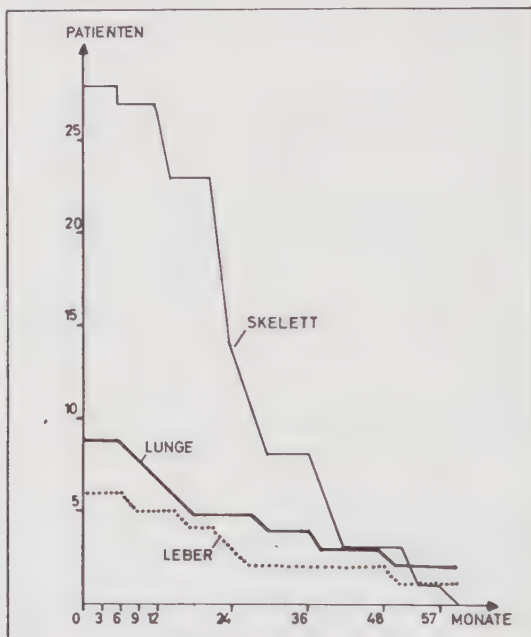


Abb. 14: unilokulär beginnende Metastasierung

Skelettmetastasen in den ersten 360 postoperativen Tagen sind relativ selten; bis zum Ende des 2. Jahres steigen sie dramatisch an, jedoch kommt es auch noch nach zwei Jahren zu einem häufigen Metastasenbefall des Skelettes. Bei der Leber sieht es ganz anders aus. Die ersten beiden Jahre sind ziemlich metastasenarm, erst nach 2 Jahren kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Leberbefalls. Bei der Lunge ist der Metasta-

senbefall ziemlich gleichmäßig. Es lassen sich keine zeitlichen Spitzen feststellen. Dies möchte ich noch mit einigen konkreten Zahlen verdeutlichen: Die kumulierte Ereigniswahrscheinlichkeit (unter Ereignis wird hier der Metastasenbefall verstanden) für den Befall des Skelettes fällt im 1. Jahr ziemlich konstant von 1,0 auf 0,96, im 2. Jahr findet ein rapides Absinken auf 0,39 statt, von da geht es bis zum Beobachtungs-ende nach 5 Jahren gemäßigt auf 0,03. Bei der Lunge geht es kontinuierlich innerhalb von 5 Jahren von 1,0 auf 0,22, die Leber sinkt in diesem Zeitraum von 1 auf 0,16.

Auch hier läßt sich ganz deutlich die Bedeutung der Skelettmetastasen erkennen. Leber und Lunge halten sich auch beim unilokulären Befall in etwa die Waage.

d) Tod nach Metastasierung:

Wir wollen nun die Zeitdauer bis zur multilokulären Metastasierung mit der Zeitdauer von der Metastasierung bis zum Tod betrachten. Zur gleichen Lokalisation werden 2 Gruppen einander gegenüber gestellt: Sie werden nach dem Median der Zeitdauer bis zur Metastasierung für die entsprechende Metastase definiert. Angaben über Metastasierung und Tod haben wir für 74 Patientinnen. Bei den Patientinnen mit Tod nach multilokulärer Metastasierung liegt der Median bei 430 Tagen.

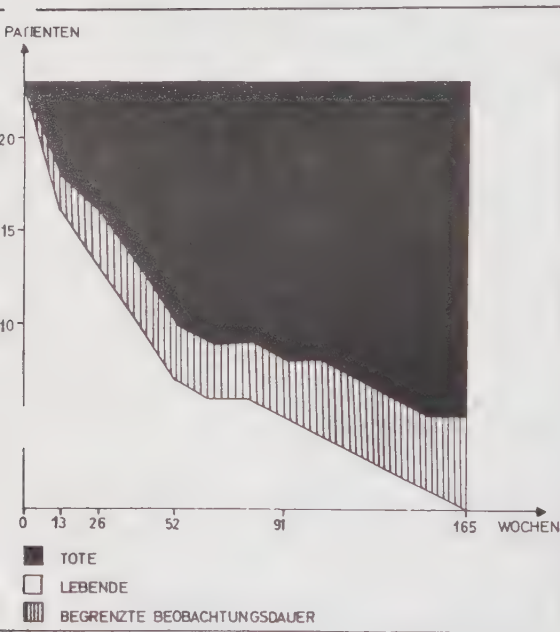


Abb. 15: Sterbetafel:
Tod nach multilokulärer
Metastasierung (inner-
halb 430 Tagen)

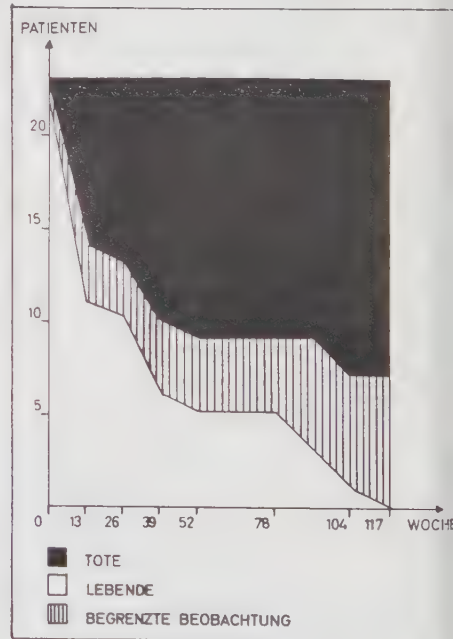


Abb. 16: Sterbetafel:
Tod nach multilokulärer
Metastasierung
(nach 430 Tagen)

Aus der Gegenüberstellung der Sterbetafeln können wir nun erkennen, daß die Überlebenschancen der Patientinnen nicht vom Zeitpunkt des Auftretens der 1. Metastase, bzw. vom metastasenfreien Intervall, abhängig gemacht werden können. Zwar besteht ein erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose und Therapie eines Mammakarzinoms, von einem Lokalrezidiv, einer Lymphknotenmetastase oder einer Fernmetastase befallen zu werden; dieses Risiko darf aber nicht in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten als prognostischer Faktor, in Bezug auf die Überlebenschance gesehen werden. Ob die Metastasierung innerhalb der ersten 430 Tage nach Diagnosestellung eintritt oder aber später, bis zum Tod verbleibt beiden Gruppen gleich viel Zeit.

Die Spalte "begrenzte Beobachtung" wird natürlicherweise mit Zunahme der Wochen breiter, da ja die Beobachtungszeit auf 7 Jahre festgesetzt wurde. So können Patientinnen, die erst ab Mitte der Beobachtungszeit erkrankten, nur über eine kürzere Zeitspanne beobachtet werden. Der oben betrachteten Sterbetafel zum Tod nach multilokulärer Metastasierung sollen nun die Sterbetafeln für Lungen- und Skelettmetastasierung gegenüber gestellt werden. Auf eine Sterbetafel zum Tod nach Lebermetastasierung wurde verzichtet, da das Patientengut so minimal ist, daß keine gültige Aussage abgeleitet werden könnte.

Der Median der Lungenmetastasen liegt bei 450 Tagen, der Median der Skelettmetastasierung bei 658 Tagen.

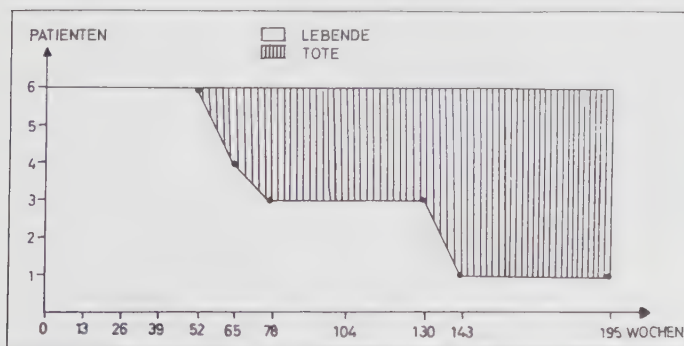


Abb. 17: Sterbetafel: Tod nach Lungenmetastasen

Wegen der geringen Patientinnenzahl beschränkten wir uns auf 1 Abbildung. Es folgen die Sterbetafeln zum Ereignis Tod nach Fernmetastasierung im Skelett, unterteilt nach dem Median in die Gruppen innerhalb 658 Tagen und nach 658 Tagen.

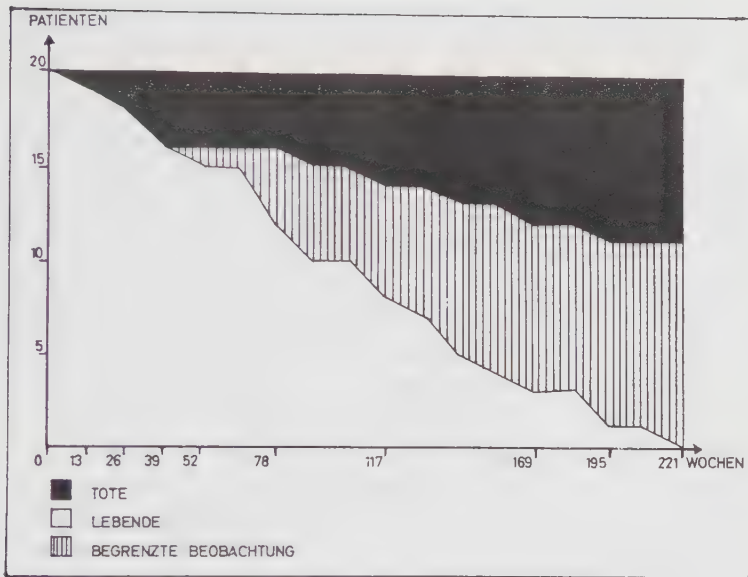


Abb. 18 : Sterbetafel: Tod nach Skelettmetastasierung vor 658 Tagen

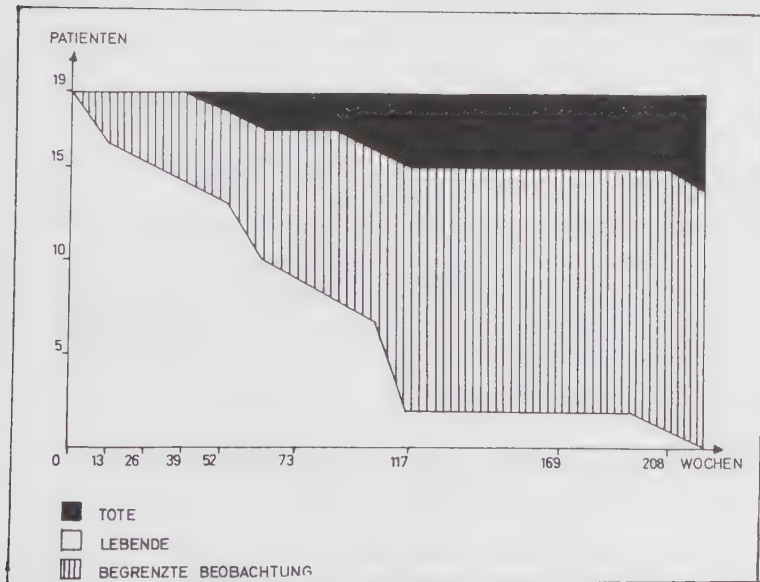


Abb. 19 : Sterbetafel: Tod nach Skelettmetastasierung nach 658 Tagen

Vergleicht man nun die Sterbetafeln der verschiedenen Metastasenlokalisationen miteinander, erkennt man, daß Patientinnen mit Lungenmetastasen in den ersten 52 Wochen eine wesentlich größere Überlebenschance haben, als alle anderen metastasierten Patientinnen. Im ersten Jahr starb keine Patientin, im 2. Jahr über 50 % und im 3. Jahr starben alle bis auf 1 Patientin. Die Diskrepanz der Überlebenszeit vor und nach dem Median ist hier sehr deutlich. In der Zeit nach dem Median der Zeitrechnung sterben die Patientinnen wesentlich schneller. Inwieweit diese Aussage als allgemeingültig betrachtet werden kann, mag dahingestellt sein, da wir hier nur eine sehr geringe Patientinnenzahl auswerten konnten. Zu den Sterbetafeln Tod nach Skelettmetastasierung innerhalb, bzw. nach 658 Tagen, wäre noch folgendes zu sagen: Über 20 % der Patientinnen verstarben gleich im ersten Jahr, also vor dem Median der Zeit. Dann fällt die Überlebenskurve ziemlich gleichmäßig ab, nach 4 Jahren ist ein Großteil der Patientinnen verstorben. Da unsere Beobachtung nur über 7 Jahre läuft, mußten wir, wie aus den Abbildungen 13 und 19 ersichtlich, einen großen Teil der Patientinnen in die Spalte begrenzte Beobachtungszeit einordnen. Eine definitive Aussage ist folglich nur bei den Patientinnen möglich, die zu Anfang unserer Beobachtungszeit erkrankten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Patientinnen mit multi-lokulärem Metastasenbefall von allen metastasierten Patientinnen am schnellsten sterben. Hier sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,773 auf 0,065 innerhalb der ersten 430 Tage, danach von 0,581 auf 0,1. Patientinnen mit Lungenmetastasen haben im 1. Jahr eine gute Überlebenschance, welche dann aber sehr schnell absinkt. Am günstigsten schneiden Patientinnen mit Skelettmetastasierung ab. Sie haben eine Überlebenschance von 4 - 6 Jahren.

7) Progressionen

Unter Progressionen sollen in diesem Kapitel Lokalrezidive, Fernmetastasen und Lymphknotenrezidive verstanden werden. Lymphknotenrezidive und Lymphknotenneumanifestationen wurden zusammengefaßt; sie werden also im gesamten Text nie gesondert ausgewiesen.

Bei 45,7 % unserer Patientinnen trat im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Progression auf. Sie verteilen sich folgendermaßen:

Progression	%
Lokalrezidive	14,35 %
Lymphknotenrezidive	4,26 %
Fernmetastasen	27,13 %
Summe	45,74 %

Tabelle 11: Aufschlüsselung der Progressionen

a) Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Progression

Um die folgende Abbildung 20 verstehen zu können, muß hier eine kurze Begriffserklärung eingefügt werden:

Unter kummulierter Überlebenswahrscheinlichkeit wird hier die Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der ein Ereignis eintritt oder nicht eintritt. Als Ereignis wird die jeweilige Art der Progression gewertet.

Also noch einmal ganz einfach ausgedrückt: die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bedeutet nichts anderes als die Wahrscheinlichkeit, von einer Progression verschont zu bleiben.

Nur wenn man sich dieses < verschont bleiben > immer wieder vor Augen hält, ist es möglich, die jetzt abgebildete Graphik zu verstehen. Aus dem Begriff Überlebenswahrscheinlichkeit darf man in diesem Kapitel keine Folgerungen in Bezug auf Leben und Tod der Patientinnen ziehen.

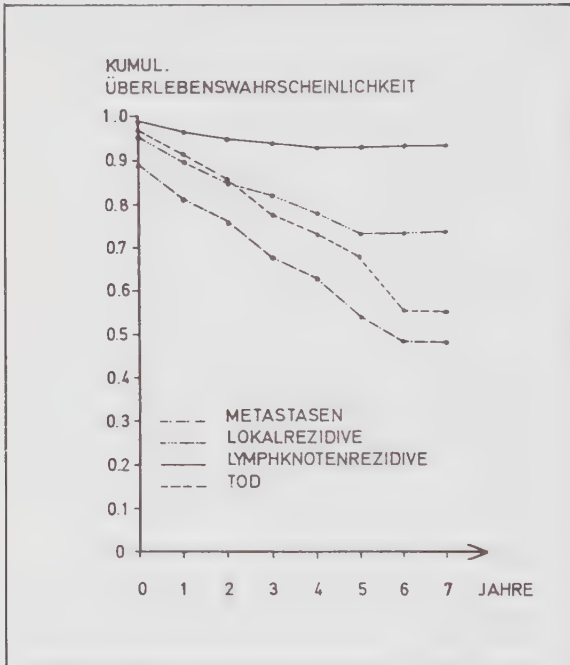


Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Progressionen für alle Patientinnen

Man sieht: Die Wahrscheinlichkeit, vom Metastasenbefall verschont zu bleiben, ist am geringsten, d.h. von allen 3 Progressionsarten ist der Metastasenbefall die häufigste Art. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies: Zum Zeitpunkt der primären Diagnose des Mammakarzinoms liegt die Wahrscheinlichkeit für ein metastasenfreies Intervall bei 0,9, sie sinkt aber dann im Laufe der folgenden 7 Jahre auf 0,4. Wir können also

sagen, daß das Hauptproblem eines entsprechend therapierten Mammakarzinoms die ziemlich große Gefahr einer im weiteren Verlauf auftretenden Metastasierung darstellt.

Die Wahrscheinlichkeit, vom Lymphknotenrezidiv verschont zu bleiben ist am größten. Sie liegt zu Beginn bei 0,99, sinkt bis zum 4. Jahr auf 0,93. Nach dem 4. Jahr wurde kein einziges Lymphknotenrezidiv, bzw. kein Neubefall der Lymphknoten mehr dokumentiert. Die Wahrscheinlichkeit bleibt also bei 0,93 konstant.

Eine Mittelstellung nimmt das Lokalrezidiv ein. Die Wahrscheinlichkeit vom Lokalrezidiv post operationem verschont zu bleiben, sinkt innerhalb von 5 Jahren von 0,96 auf 0,73. Nach dem 5. Jahr wurden keine Rezidive mehr dokumentiert.

Hieraus läßt sich nun auf die tatsächliche Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem Zielereignis Tod schließen: Innerhalb von 6 Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patientinnen von dem Anfangswert 0,98 auf 0,55.

Zu Beginn der Wahrscheinlichkeitsberechnung kann in unserem Falle nicht von einem Wert 1,0 ausgegangen werden, da das Ereignis Tod bereits zu Beginn, bzw. innerhalb der ersten 3 Monate bei 2 Patientinnen auf Grund eines fortgeschrittenen Karzinoms im Stadium IV eintrat. Dies erklärt den Anfangswert von 0,98 in unserer Auswertung.

b) Zeitliches Auftreten

In Abbildung 21 ist für alle 3 Progressionsarten die Zeitdauer ab Primärtherapie bis zum Auftreten der entsprechenden Progression dargestellt.

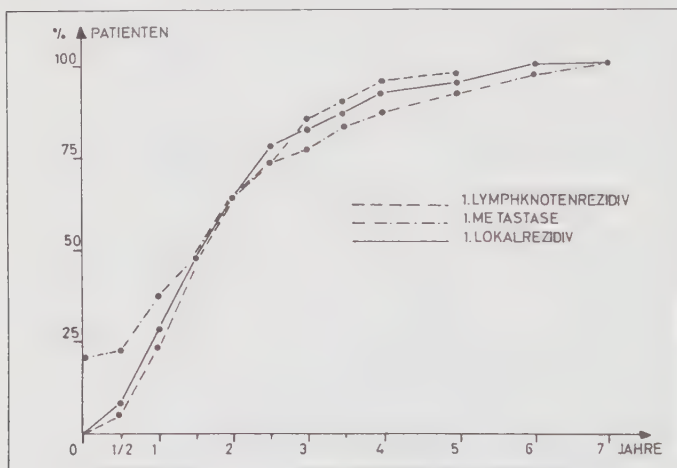


Abb. 21: Zeitdauer bis zum Auftreten einer Progression

Die Kurve der Metastasen beginnt bei 22,7 %, das bedeutet, daß 22,7 % = 27 Patientinnen bereits zum Diagnosezeitpunkt Metastasen hatten. Die beiden anderen Kurven beginnen zum Zeitpunkt 0, da ja diese Arten der Progressionen erst postoperativ auftreten können. Nach 2 1/2 Jahren haben, wie schon im Kapitel Metastasen beschrieben, 74 % der betroffenen Patientinnen ihre Metastasen bekommen. Nach diesem Zeitraum steigt der Befall kontinuierlich bis zu unserem Beobachtungsende nach 6 Jahren auf 100 % an.

Zu den 14,35 % der Fälle mit aufgetretenem Lokalrezidiv läßt sich folgendes sagen: Innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate fallen sehr vereinzelt Lokalrezidive auf: die größte Gefährdung liegt zwischen dem ersten halben Jahr bis nach 2 1/2 Jahren; 78 % der Betroffenen fallen in diese Zeitspanne. Nach 2 1/2 Jahren geht es ebenfalls kontinuierlich bis zum Beobachtungsende auf 100 %. Lymphknotenrezidive treten in dem Zeitraum von 1/2 - 2 1/2 Jahren postoperationenmit 73 % auf. Nach 5 Jahren hatten es alle betroffenen Patientinnen, bzw. nach 5 Jahren muß kaum noch damit gerechnet werden.

c) Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten mehrerer Progressionen

Wir beschäftigen uns nun mit den Patientinnen, die an mehreren, verschiedenen Progressionen, zeitlich nacheinander auftretend, erkrankten. Als erstes wollen wir die Zeitintervalle zwischen dem Auftreten der 1. Metastase bis zum Auftreten des 1. Lokalrezidivs untersuchen. Der Zeitpunkt des 1. Lokalrezidivs wird Diagnosezeitpunkt genannt. Hierfür stehen uns 36 Patientinnen zur Verfügung.

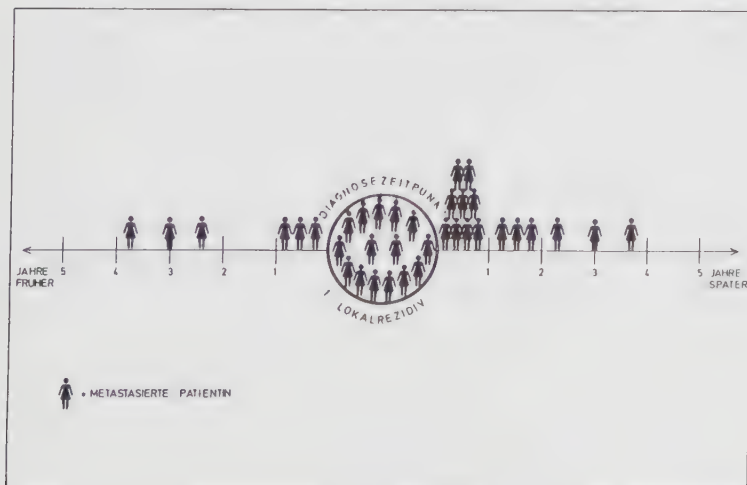


Abb. 22: Zeitdifferenz zwischen 1. Metastase und 1. Lokalrezidiv

Zum Diagnosezeitpunkt des 1.Lokalrezidivs haben wir 15 Patientinnen, d.h., zu dieser Zeit hatten 15 Patientinnen neben dem diagnostizierten Lokalrezidiv ebenfalls Metastasen. Aus unserer Abbildung 22 können wir nun ersehen, daß 3 Patientinnen bereits 2-4 Jahre vor dem Lokalrezidiv Metastasen hatten, in den 12 Monaten unmittelbar vor dem Auftreten eines Rezidivs wurden 3 Patientinnen befallen.

Nach dem Diagnosezeitpunkt des 1.Lokalrezidivs kamen in unserem Beobachtungszeitraum noch weitere 15 Patientinnen mit Metastasenbefall vor. Hier ist auffällig, daß direkt nach Auftreten eines Rezidivs innerhalb des 1.Jahres 9 Patientinnen befallen wurden, dann fiel die Erkrankungsrate stark ab. Man kann also ganz deutlich die zeitlich eng miteinander verbundene Abhängigkeit vom Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen erkennen. Anders ausgedrückt könnte man sagen, daß beim Auftreten von Lokalrezidiven eine erhöhte Gefahr des zusätzlichen Metastasenbefalls besteht.

Bei 80 % der Patientinnen, bei denen zwei Erscheinungsbilder von Progressionen, also sowohl Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen auftraten, bestand ein direkter zeitlich sehr enger Zusammenhang. (Zeitspanne ca. 12 Monate)
So kann man davon ausgehen, daß das Lokalrezidiv als eine besondere Lokalisationsform der disseminierten Erkrankung angesehen werden muß.

Wir untersuchen nun die Zeitdifferenz zwischen der 1.Metastase und dem 1.Lymphknotenrezidiv.

Nun gilt der Zeitpunkt des 1.Lymphknotenrezidivs als Diagnosezeitpunkt. Auch hier sind wieder Lymphknotenrezidive und Lymphknotenneumanifestationen zusammengefaßt.

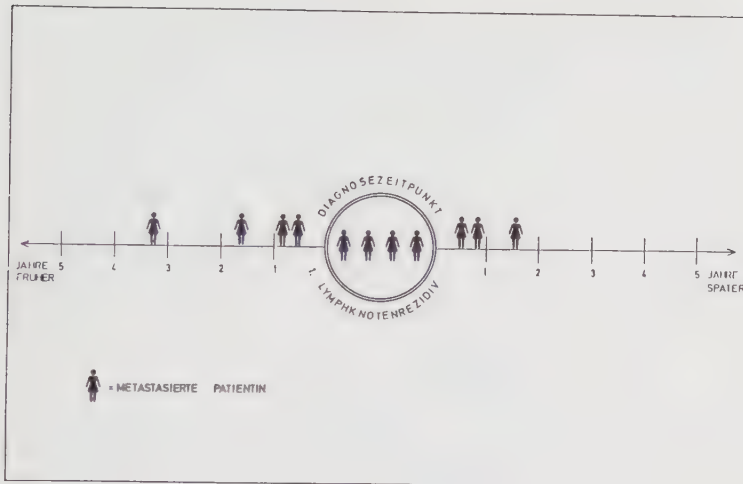


Abb. 23: Zeitdifferenz zwischen der 1. Metastase und dem 1. Lymphknotenrezidiv

Wir haben 11 betroffene Patientinnen. Zum Diagnosezeitpunkt des 1. Lymphknotenrezidivs haben 4 Patientinnen bereits Metastasen. In dem vorhergehenden Jahr kam es, wie auch im anschließenden Jahr, bei jeweils 2 Patientinnen zum Metastasenbefall. 2 Jahre vor und nach dem Diagnosezeitpunkt wurde je 1 Patientin befallen. Es ist also ebenfalls eine Verbindung von Lymphknotenrezidiv und Metastasierung zu erkennen; das Auftreten spielt sich in einem Zeitraum von 2 Jahren um den Diagnosezeitpunkt ab, jedoch ist keine ausgeprägte Präferenz vor, bzw. nach Diagnosezeitpunkt zu erkennen.

Nun wollen wir noch die zeitlichen Beziehungen zwischen dem 1.Lokalrezidiv und dem 1.Lymphknotenrezidiv beurteilen.

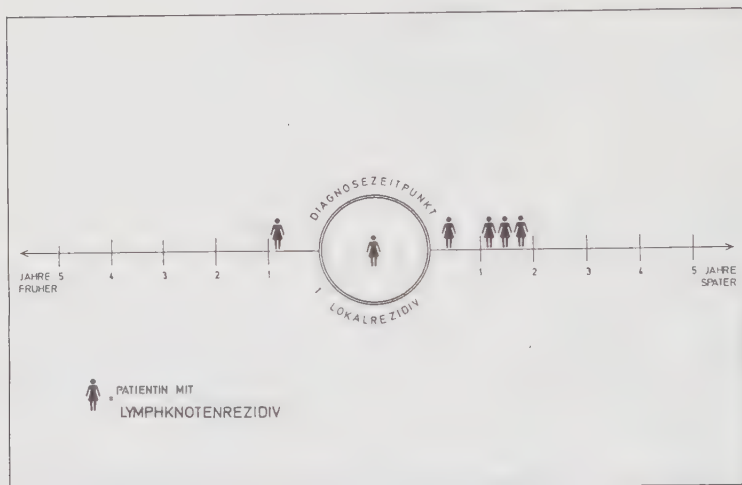


Abb. 24: Zeitdifferenz zwischen dem 1.Lokalrezidiv und dem 1.Lymphknotenrezidiv

Wir haben 6 Patientinnen.

Es ist ganz deutlich erkennbar, daß primär das Lokalrezidiv diagnostiziert wird, dem sich dann innerhalb der folgenden 2 Jahre ein Lymphknotenrezidiv anschließen kann. Wir haben hier nur eine sehr geringe Patientinnenzahl, d.h. mit dieser Kombination von Progressionen muß am seltensten gerechnet werden.

d) Alter und 1. Progression

Besteht zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Auftreten der ersten Progression eine Abhängigkeit? Dieser Frage ist dieses Kapitel gewidmet.

Wir haben unsere Patientinnen nach dem Alter in 4 Gruppen unterteilt und wollen nun pro Altersstufe die Häufigkeit der vorgekommenen Progressionsarten betrachten.

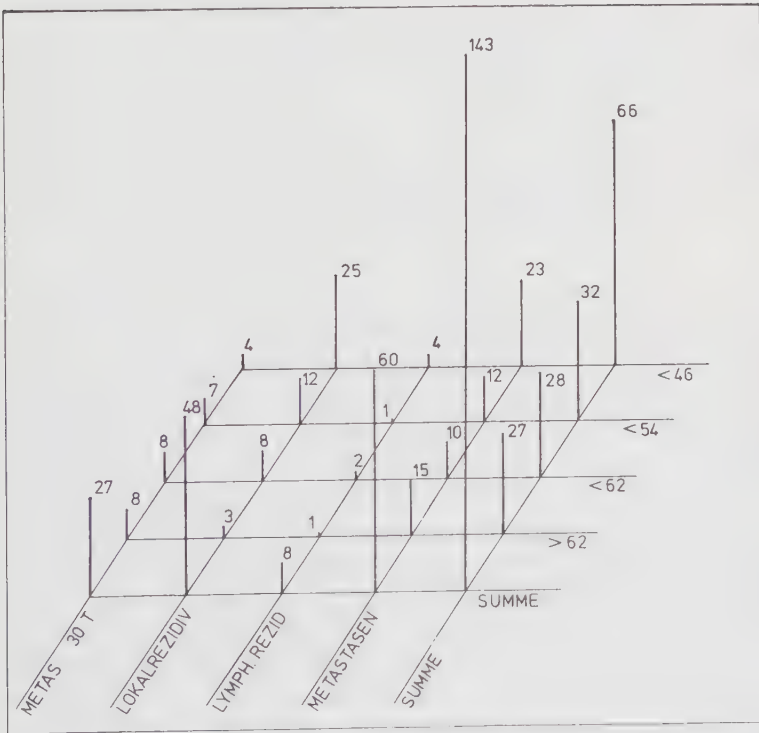


Abb. 25: Alter und 1. Progression

Alter	Metastasen < 30 Tagen	Lokalrezidiv	Lymphknoten- rezidiv	Metastasen
46 J	4	25	4	23
54 J	7	12	1	12
62 J	8	8	2	10
62	8	3	1	15
Summe	27	48	8	60

Tabelle 12 : Alter und 1. Progression
Chi Quadrat = 31,7 mit p kleiner 0,01
ist signifikant

Traten 2 oder mehrere Progressionen bei einer Patientin auf, sind diese alle einzeln aufgelistet.

Man kann hier also nicht die Anzahl der betroffenen Patientinnen ersehen, sondern die Anzahl der aufgetretenen Progressionen, unabhängig von der Anzahl der dazugehörenden Patientinnen. Es läßt sich sagen: Die Metastasenbereitschaft ist bei jungen Patientinnen, also unter 46 Jahren, am größten. Über 40 % der von Metastasen befallenen Patientinnen fallen in diese Altersgruppe. Ab dem 50. Lebensjahr bis ins hohe Alter bleibt die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung dann gleich hoch. Aus der Spalte Metastasen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage läßt sich ersehen, daß hier junge Patientinnen um 50 % seltener betroffen sind als Patientinnen um das 62. Lebensjahr. Dies bestätigt wieder die weiter vorne bereits erwähnte Tatsache, daß das Mammakarzinom als eine Systemerkrankung angesehen werden muß; das Alter, bzw. die altersbedingte, geschwächte Abwehrlage, machen dann einen wesentlich rascheren Metastasenbefall möglich.

Lokalrezidive treten bei jungen Patientinnen, also unter 46 Jahren, am häufigsten auf; die Anfälligkeit sinkt mit Zunahme des Alters dann drastisch ab.

Lymphknotenrezidive treten, absolut betrachtet, zwar wesentlich seltener auf, sie zeigen dann ein dem Lokalrezidiv sehr ähnliches Verhalten. Also eine verstärkte Anfälligkeitsbereitschaft in der Patientinnengruppe unter 46 Jahren; mit Zunahme des Alters kommt es zum rapiden Absinken der Betroffenenanzahl. Will man die einzelnen Progressionsarten darauf untersuchen, in welchem Alter welche Progression bevorzugt auftritt, läßt sich sagen, daß die Wahrscheinlichkeit des Befalls von Lokalrezidiv und Fernmetastasen in allen Altersklassen gleich groß ist; erst bei Patientinnen über 62 Jahren besteht eine wesentlich größere Wahrscheinlichkeit des Metastasenbefalls, als der Erkrankung an einem Lokalrezidiv.

e) Lokalisation und 1. Progression

Die im Verlaufsstatus dokumentierten Progressionen wollen wir jetzt in Abhängigkeit mit der Lokalisation des primären Mammakarzinoms betrachten. Nach dem Weg der Lymphabflußgebiete erscheint es logisch, die inneren, bzw. die äußeren, oberen und unteren Quadranten zusammenzufassen. So betrachten wir 4 Möglichkeiten der Lokalisation.

Progressionen	zentr. Körper	innerer Quadrant	äußerer Quadrant	multipl
Rezidiv	1	5	10	8
Metastase	10	7	24	18
Rezidiv und Metastase	1	4	14	10
Summe	12	16	48	36

Tabelle 13 : Lokalisation und 1. Progression

Chi Quadrat = 21,3 mit p kleiner 0,01 ist signifikant

Wir sehen:

War das primäre Mammakarzinom im äußeren Quadranten der Brust gelegen, so ist in Bezug auf Lokalrezidiv und Fernmetastasierung erhöhte Vorsicht geboten. Diese Patientinnen sind um über 50 % anfälliger in Bezug auf das Auftreten einer Progression. Ist das primäre Karzinom mit multiplen Knoten über die gesamte Brust verteilt, muß auch hier mit erhöhter Progressionsbereitschaft gerechnet werden.

Also sollte bei Patientinnen mit Tumorlokalisation multipel, bzw. äußerer Quadrant, eine noch sorgfältigere und vor allem sehr engmaschige Nachkontrolle unbedingt eingehalten werden.

f)_post-operatives_Stadium_und_1.Progression_

Primär müssen wir unser Patientengut in folgende Untergruppen aufteilen:

Verlaufsangabe	Patientenzahl
tumorfrei	273
no change	27
Progressionen	144
tumorbedingt verstorben	2
Summe	446

Tabelle 14: 1.Verlaufsangabe

Unter no change werden Patientinnen verstanden, deren erste, postoperative Verlaufsangabe so formuliert wurde, da:

- 1) bereits eine Metastasierung vorlag
- 2) ein Mammakarzinom der kontralateralen Seite,
- 3) Metastasen in der kontralateralen Seite bestanden.

In diesem Kapitel wollen wir uns nur mit den 144 Patientinnen mit erster Verlaufsangabe < Progression > beschäftigen. Diese Gruppe ist in Abbildung 26 nach Art der Progressionen und nach Einteilung in die einzelnen Tumorstadien gegliedert. Es sei hier noch einmal erwähnt, daß die Einteilung in die Stadien I bis IV in der Literatur teilweise Unterschiede aufzeigen. Die Stadieneinteilung, die unserer Auswertung zugrunde liegt, ist in Tabelle 2 auf Seite 22 abgedruckt, um keine Interpretationsdifferenzen aufkommen zu lassen.

STADIUM	METASTASEN < 30 TAGE	LOKALREZIDIV	LYMPHKNOTEN REZIDIV	METASTASEN > 30 TAGE
I	 (0)	 (9)	 (1)	 (6)
II	 (0)	 (17)	 (1)	 (26)
III	 (1)	 (11)	 (3)	 (14)
IV	 (24)	 (0)	 (0)	 (0)
KEINE ANGABE	 (2)	 (11)	 (4)	 (14)
SUMME	 (27)	 (48)	 (9)	 (50)

Abb. 26: Post-operatives Stadium und 1.Progression

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Metastasierung innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nicht vorgekommen ist. Es gab 24 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom Klasse IV, mit bereits diagnostizierter Metastasierung; hier kam es innerhalb der 30 Tage zu einer Vermehrung, bzw. auch zur Neumanifestation von Metastasen. In der Spalte: "Metastasen im Stadium IV" sind dann allerdings keine weiteren Fälle angegeben. Es konnte zu keiner vollkommen neuen Metastasierung mehr kommen, da sie bereits bestand. Diese Patientinnen wurden unter < No change > weiterdokumentiert (siehe Tabelle 14). (Dies bezieht sich nur auf die Auswertung dieses Kapitels)

Bei kleineren Primärtumoren kam es in keinem Fall in den ersten 30 Tagen zur Metastasierung; das Mammakarzinom verhält sich also nicht derart progredient und aggressiv, wenn der Tumor im

frühen Stadium (I oder II) therapiert wird.

Lokalrezidive kamen in den Stadien I bis III vor, eine Häufigkeitsspitze liegt eindeutig im Stadium II.

Bei den Lymphknotenrezidiven, bzw. Lymphknotenreumanifestationen, denn diese sind hier mit eingeschlossen, ist die Wahrscheinlichkeit des Befalls im Stadium III am größten. Das läßt sich auch sehr einfach nachvollziehen: im Stadium III ist bereits ein Lymphknotenbefall vorhanden. Eine Lymphknotenausräumung wurde bei Primäroperation durchgeführt. Ein Rezidiv ist hier sehr leicht möglich, da zwar Lymphknoten ausgeräumt wurden, aber zu diesem Zeitpunkt eventuell eine weitere Streuung stattgefunden hatte, die unbemerkt geblieben war.

Zur Metastasierung im weiteren Verlauf läßt sich sagen:

Im Stadium I ist die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasen am geringsten, bei uns lag sie bei 1,3 %. Die Zahl der Betroffenen steigt dann aber mit Zunahme der Tumorgröße drastisch an.

8) Tod nach Progression

a) Anzahl der Verstorbenen

Während unserer Beobachtungszeit verstarben 90 Patientinnen. Die folgende Aufstellung soll uns Aufschluß über die Todesursache geben:

Todesursache	Anzahl
Tumorabhängig	71
Tumorunabhängig	7
fraglich	6
keine Angabe	2
Summe	86

Tabelle 15: Angaben zur Todesursache

4 verstorbene Patientinnen können in alle weiteren Auswertungen nicht einbezogen werden, da es nicht möglich war, das Datum des Todestages zu ermitteln. Aus computertechnischer Sicht konnten diese Patientinnen daher nicht berücksichtigt, bzw. ausgewertet werden.

b) Alter der Verstorbenen

Von unseren 446 Patientinnen sind 58 an dem progredienten Verhalten der Grunderkrankung verstorben. Eine Aufschlüsselung nach Alter soll uns helfen, die Überlebenswahrscheinlichkeit für bestimmte Altersgruppen zu bestimmen. In Tabelle 16 wurden die 58 Patientinnen nach ihrem Alter aufgelistet

Alter	Anzahl
25-30	5
30-35	3
35-40	7
40-45	4
45-50	9
50-55	7
55-60	4
60-65	6
65-70	4
70-75	5
75-80	4
Summe	58

Tabelle 16: Altersverteilung der Verstorbenen

Um die Überlebenswahrscheinlichkeit pro Altersgruppe ermitteln zu können, muß die Anzahl der am Mammakarzinom Erkrankten pro Altersgruppe in die Rechnung einbezogen werden.

Um die nachfolgende Tabelle 17 nachvollziehen zu können, gebe ich hier ein Rechenbeispiel: Im Alter von 25-40 Jahren waren 75 Patientinnen am Mammakarzinom erkrankt. An den Folgen starben 15 von ihnen, d.h. also, bei 20 % verlief die Erkrankung tödlich. Nach diesem Schema ist die Tabelle 17 zu verstehen:

Alter	Patienten	Verstorbene	Prozent
25-40	75	15	20,0 %
40-60	224	24	10,7 %
60-85	147	19	12,9 %
Summe	446	58	

Tabelle 17: Progression und Tod

Wir sehen: Bei den jungen Patientinnen zwischen 25-40 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit am Mammakarzinom zu erkranken, am geringsten (17 %). Kommt es jedoch dazu, verläuft die Erkrankung wesentlich aggressiver als bei älteren Patientinnen, d.h. diese Altersgruppe zeigt die schlechteste Prognose. 20 % aller Erkrankten verstarben innerhalb der folgenden 5 Jahre. Im Alter von 40-60 Jahren ist die Erkrankungsrate am größten (über 50 % aller Erkrankten fallen in diese Altersgruppe), jedoch ist die Prognose hier wesentlich günstiger. Die Quote der Verstorbenen liegt bei 10,7 % . Zwischen 60 und 85 Jahren kommt es auch noch häufig zum Mammakarzinom (33 %), die Überlebenswahrscheinlichkeit ist hier mit 12,9 % auch recht günstig; zur vorhergehenden Altersgruppe ist ein leichter Anstieg zu verzeichnen.

Auch aus dieser Auswertung läßt sich wieder ersehen, wie wichtig vor allem bei jungen Patientinnen die Krebsvorsorge, bzw. bei Befall die richtige Therapie und Nachsorge ist.

c) Zeitdauer bis zum Tod

Gemeint ist hier die Zeitdauer bis zum Tod, bezogen auf die Zeitpunkte der Diagnose, des 1.Lokalrezidiivs oder der 1.Fernmetastase.

Zu den 86 Verstorbenen (Tabelle 15) wurden folgende Angaben registriert:

- 22 Patienten mit Rezidiven und Metastasen
- 3 Patienten nur mit Rezidiven
- 52 Patienten nur mit Metastasen
- 9 Patienten ohne weitere Verlaufsangaben

Wir haben nun eine Abbildung, in der die Überlebenszeitdauer nach erster Diagnose des Mammakarzinoms, nach Auftreten der ersten Metastase oder nach dem Auftreten des 1.Lokalrezidiivs im Vergleich dargestellt werden.

Die Abszisse zeigt uns die Zeitdauer bis zum Tod, die Ordinate den prozentualen Anteil der Verstorbenen.

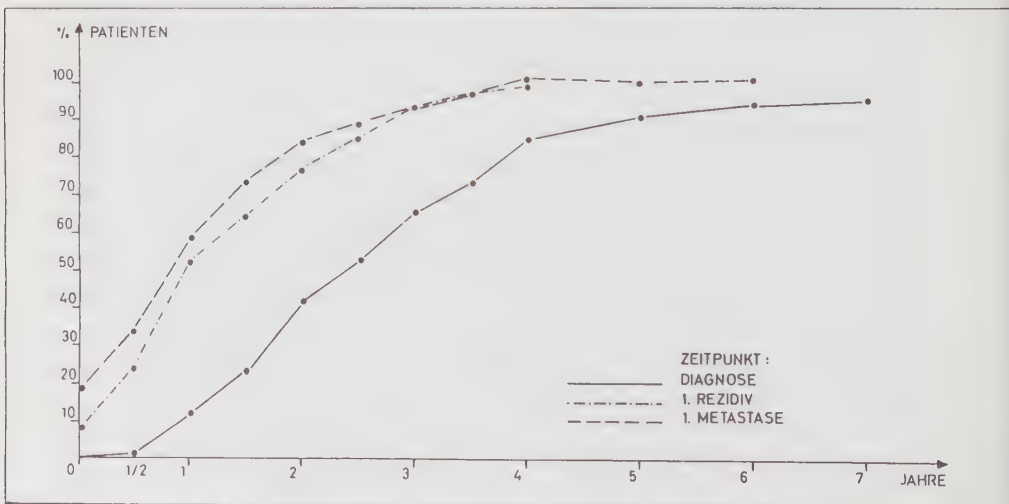


Abb. 27: Zeitdauer bis zum Tod nach:
Diagnose, 1.Rezidiv, 1.Metastase

Es sei hier extra darauf hingewiesen, daß man aus dieser Abbildung nicht die Überlebenswahrscheinlichkeit beurteilen kann, sondern daß hierfür die verstorbenen Patientinnen die Zeitdauer bis zu deren Tod dargestellt wird. Beim Vergleich der 3 Kurven erkennt man eindeutig, daß innerhalb des ersten halben Jahres nach Diagnose des Mammakarzinoms noch nicht mit einem tödlichen Verlauf zu rechnen ist. Nach dem ersten halben Jahr kommt es zum kontinuierlichen Anstieg der Todesfälle auf 83 % . Die restlichen 17 % der Verstorbenen verteilen sich gleichmäßig über die Zeitspanne 4.-7.Jahr ab Diagnosezeitpunkt.

Trat ein Lokalrezidiv oder eine Metastase auf, verstarben die Patientinnen wesentlich rascher, wobei hier noch einmal differenziert werden muß: Patientinnen mit Metastasen zeigen die steilere Kurve, d.h. hier ist die Überlebenszeitdauer im Vergleich zum Lokalrezidiv geringer. Vom Zeitpunkt der Metastasendiagnose kann nur noch mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 2 Jahren gerechnet werden. 13 Patientinnen (17 %) verstarben noch innerhalb des ersten Monats nach Feststellung der Metastasierung. Innerhalb des ersten Jahres sind über die Hälfte der Patientinnen (58 %) verstorben. Nach den ersten 2 Jahren mußten 82 % (61 Patientinnen) mit Todesdatum registriert werden. Die restlichen 18 % verteilen sich über den Zeitraum 2.-6.Jahr ab dem Diagnosezeitpunkt der 1.Metastase.

Zu den Patientinnen mit Lokalrezidiv läßt sich sagen: Von 25 Betroffenen sind 2 (8 %) bereits im 1.Monat nach Feststellung des Lokalrezidivs gestorben. 52 % (13 Patientinnen) starben im 1.Jahr. Die restlichen Todesfälle verteilen sich auf das zweite bis 4.Jahr. Nach dem 4.Jahr trat kein Todesfall mehr auf. Die Anzahl der Verstorbenen in Bezug auf die Zeitdauer bis zum Tod sei hier noch einmal tabellarisch dargestellt:

Zeitdauer bis zum Tod	Diagnose	1.Rezidiv	1.Metastase
1 Monat	0	2	13
1/2 Jahr	1	4	11
1 Jahr	9	7	19
1,5	9	3	10
2	16	3	8
2,5	10	2	3
3	11	2	4
3,5	6	1	3
4	10	1	1
5	5	0	1
6	4	0	1
7	5	0	0
Summe	86	25	74

Tabelle 18: Zeitdauer bis zum Tod

VII Diskussion

Einig ist sich die internationale Literatur über die dominante Stellung des Mammakarzinoms. Das metastasierende Mammakarzinom läßt sich nicht als klinisch einheitliche Krankheit definieren und dementsprechend nicht einheitlich therapieren. Es gibt zahlreiche Studien über die einzelnen Therapiemöglichkeiten, wobei aber immer nur eine oder einige bestimmte Untergruppen erfaßt werden können. K.W.Brunner (9) ist z.B. der Meinung, daß Fortschritte in der Behandlung des Mammakarzinoms, die sich pro Jahrzehnt in Verbesserungen der Heilungsrate niedergeschlagen haben, nicht auf therapeutischen Varianten, sondern vielmehr auf ihrer früheren Anwendung beruhen.

Es hat sich herausgestellt, daß das Mammakarzinom schon in einem frühen Anfangsstadium als systemische Erkrankung angesehen werden muß. Danach müssen vor allem auch immunologische Aspekte berücksichtigt werden; der Erfolg einer Behandlung beim Mammakarzinom hängt weniger von der Technik und dem Grad der lokoregionären Sanierung ab, als vom biologischen Verhalten der im Körper verbliebenen Tumorzellen. H.J.Frischbier (20,21) ist der Meinung, daß bei solchem Einschätzen dieser Erkrankung die Strahlentherapie als ziemlich bedeutungslos angesehen werden muß, da sie zwar lokal bei der Operation zurückgelassene Tumoranteile im Thoraxwandbereich und in der Axilla devitalisieren kann, aber keinesfalls in der Lage ist, primär oder direkt die immunologische Abwehrlage des befallenen Organismus zu verbessern. Daher ist er mehr für eine systemische medikamentöse oder immunbiologische Behandlung und hält eine Strahlentherapie für überflüssig und sinnlos.

Mit den Ergebnissen aus großen und größtenteils randomisierten Studien von Mc Whirter (21), Kaae und Johansen (34,41) Fisher (19) und Wallgren (58) wurde gezeigt, daß eine einfache

Mastektomie mit anschließender Nachbestrahlung zu guten Ergebnissen in Bezug auf die Überlebensquote führte; die rezidivfreie Überlebensrate gegenüber ausschließlich operierten oder ausschließlich bestrahlten Patientinnen konnte signifikant erhöht werden. Außerdem konnte durch diese kombinierte Therapie sowohl die Rate der Lokalrezidive als auch der Fernmetastasen reduziert werden. Mc Credie (13) verwendet die prophylaktische postoperative Radiotherapie nur für medial gelegene oder lokal fortgeschrittene Tumore, im Gegensatz zu Preminger (47), dessen Patientinnen grundsätzlich, d.h. ohne Berücksichtigung von Lage und Stadium des Tumors einer solchen Therapie unterlagen. Auch in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern hat man sich für die Operation mit Nachbestrahlung bei entsprechender Indikation ausgesprochen. Im Tumorstadium I wurden 3,6 % des gesamten Patientengutes, im Stadium II 11,7 %, im Stadium III 6,3 % in der angegebenen Art therapiert.

H.Brunner (10) ist der Meinung, daß bei der weitaus überwiegenden Zahl der Patientinnen nicht das Lokalrezidiv das Krankheitsbild beherrsche, sondern die primär okkulte Metastasierung. Die Strahlentherapie dürfe seiner Meinung nach daher nicht mit dem Versuch einer System-Therapie interferieren. Daher sollte auch im Stadium II bei positivem axillärem Lymphknotenbefall die Strahlentherapie aufgeschoben werden, um einer System-Therapie Platz zu machen, weil der Nachweis von Lymphknotenmetastasen als Ausdruck einer bereits stattgefundenen Ausbreitung anzusehen ist. Die Prognose könne daher durch eine lokale Strahlentherapie nicht

verbessert werden. Für die sogenannte Routinenachbestrahlung im Stadium I und II gibt es nach Meinung von G.A.Nagel (43) heute keine Indikation mehr. Dies gilt auch für den Tumorsitz in den mittleren Quadranten, bei denen zwar häufiger mediastinale Lymphknoten positiv gefunden werden als beim lateralen Sitz; es besteht jedoch keine Korrelation des Lymphknotenstatus mit der Prognose.

Die Häufigkeitsangaben in der Literatur über das simultane Auftreten eines Mammakarzinoms in beiden Brüsten schwanken außerordentlich. Das liegt zum Teil daran, daß die Einteilungskriterien nicht einheitlich sind und auch die diagnostischen Möglichkeiten sehr unterschiedlich gehandhabt werden. So kommt Urban auf 10 % simultaner Mammakarzinome, Dymarksig auf 19,1 %, Leis auf 12,9 %, Badesse auf 8,9 %; unsere Anzahl simultaner Karzinome lag bei 15,1 % (35, 56). In Bezug auf das Auftreten von Rezidiven bei einem beidseitigen Mammakarzinom äußert Robinson (31) die Meinung, je kleiner das Intervall zwischen dem Auftreten der Karzinome sei, desto schlechter sei auch die Prognose. B.Krieg (35) konnte hier keine bestätigenden Werte erzielen. Auf Grund der geringen Patientinnenzahl haben wir uns einer Auswertung diesbezüglich enthalten.

Nun noch einige Aspekte und Meinungen zum progredienten Verhalten der Grunderkrankung. Unabhängig von der Art der Operation oder der Nachbehandlung erleiden in Abhängigkeit von dem bei der Diagnosestellung vorliegenden Tumorstadium innerhalb von 10 Jahren ca. 50 % der Patientinnen (eigene Ergebnisse 46 %) ein Rezidiv, das ausnahmslos nur noch palliativ behandelbar ist. (31) In der Mehrzahl der Fälle tritt das Rezidiv in Form einer Fernmetastasierung auf; ein zunächst entdecktes Lokalrezidiv bedeutet meist die Endmanifestation dieser Disseminierung.

Zum Lokalrezidiv läßt sich sagen: es ist weitgehend unbestritten, daß die Strahlentherapie zwar nicht die Überlebens-

rate operierter Patientinnen verbessern kann, die Anzahl der Lokalrezidive vermag sie jedoch zu reduzieren (49). H.Sack (49) kam, ebenso wie die Manchester Studie (45) mit und ohne Nachbestrahlung auf gleiche Überlebensraten, obwohl die Anzahl der Lokalrezidive abnahm. G.A.Nagel (43) stellte ebenfalls ein drastisches Absinken der Inzidenz des Lokalrezidivs durch eine Strahlentherapie fest. Die Häufigkeit der isolierten Lokalrezidive wird in veröffentlichten Serien (33) mit 3-15 % angegeben. Wir kamen auf 14,3 %. Leis (39) und andere Autoren (33) bemerkten, daß bei Tumoren bis zu 1 cm Durchmesser statistisch gesehen kein Lokalrezidiv zu erwarten ist. Bei Tumoren bis 2 cm Durchmesser, ohne Lymphknotenbefall ist bei 4 % mit einem Lokalrezidiv zu rechnen, mit positiven Lymphknoten kam es in 19 % zu Lokalrezidiven. Die primäre Tumorgröße wird, ebenso wie das Zeitintervall, bis zum Auftreten eines Rezidivs, von Leis (39) und anderen Autoren als Prognosefaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven gesehen. Nach Donegan (14) und Mitarbeitern, und auch R.Millis (42) schließt sich der Meinung an, steigt die Häufigkeit von Lokalrezidiven in direkter Abhängigkeit zum Metastasierungsgrad der axillären Lymphknoten. Er kam bei negativer Axilla auf 6,5 %, bei positiver Axilla bis auf 46,7 % beim Befall von 9 oder mehr Lymphknoten. Seine Aussagen werden durch die Arbeiten von Fisher (19) voll bestätigt. R.Calle et al. zeigen uns in einer Literaturzusammenstellung (11) einzelne Ergebnisse zur Häufigkeit parasternal auftretender Rezidive, wenn zum Zeitpunkt der Primärtherapie keine Nachbestrahlung durchgeführt wurde. So kam Smithers (1959) auf 5 % Rezidive, Urban ebenfalls auf 5 %, Haagensen (1972) notierte 4 %, Easson 7 % . An großen Kollektiven konnte von Easson, Fletcher und Calle (11,20) gezeigt werden, daß nach einer Bestrahlung dieser Region die Rezidive auf 1 % und weniger reduziert werden konnten. Außerdem kam R.Calle zu folgenden Beziehungen: Bei einer Tumorlokalisation im äußeren Be-

reich der Brust, mit negativem Lymphknotenstatus, kam es in 3 % zu Rezidiven, bei positiven Lymphknoten in 20 %, bei medialer Tumorlokalisation kam es bei negativem Lymphknoten in 10 %, bei positivem Lymphknotenstatus in 35 % der Fälle zum Rezidiv. Bedwinek et al (1, 3) haben Faktoren zusammengestellt, die einen signifikanten Einfluß auf das Überleben nach Auftreten von Lokalrezidiven haben, wie das Vorliegen von einzelnen oder multiplen Rezidiven, Größe des Tumors, symptomfreies Intervall. Als nicht signifikant beeinflussend befanden sie das Stadium der Erkrankung, den Lymphknotenstatus und die Lokalisation des Primärtumors. In einer im Memorial-Cancer-Center-New York (3) durchgeführten Studie wurden die Resultate der Strahlentherapie von 215 Patientinnen mit isoliertem Lokalrezidiv analysiert. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 21 %, die 10-Jahresüberlebensrate 5 %, die durchschnittliche Überlebenszeit nach Beginn der Strahlentherapie betrug 2 1/2 Jahre. 3 %, bzw. 7 Patientinnen, waren noch nach 15 Jahren rezidivfrei und somit geheilt.

Die Fernmetastasierung: Sie stellt auch heute noch das Hauptproblem der Mammakarzinomerkrankung dar, da die Mehrzahl der Patientinnen an den bereits frühzeitig gestreuten, okkulten und oft viel später erst wirksam werdenden Fernmetastasen verstirbt. F.Cavalli (12) zeigte in einer ausgedehnten retrospektiven Statistik, daß 70 % aller initial kurativ behandelten Patientinnen mit primär operablem Mammakarzinom in einem Zeitraum von 10 Jahren rezidivieren und nach einer gewissen Latenzzeit an disseminierten Metastasen sterben. Die Ausbreitung des Karzinoms in die axillären Lymphknoten sieht er als wichtigsten Indikator für das Vorhandensein einer sich klinisch erst später manifestierenden Fernmetastasierung. Es liegen einige Studien vor, z.B. die Nissen Meyer Studie, die Escher und Kaufmann Studie, die Manchester Gruppe und die National Surgical Adjuvant Breast Projekt Studie, in denen durch eine Chemotherapie eindeutig eine längere rezidivfreie Zeit als in der unbehandelten Kontrollgruppe erreicht werden

konnte. Dieses Intervall zwischen Primärtherapie, bzw. Diagnosestellung, und dem Auftreten von Metastasen ist ein Indikator für die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. (43) Aus diesem freien Intervall kann nach unseren Ermittlungen keine Aussage über die Überlebenszeit, bzw. die noch zu verbleibende Zeit, gemacht werden. Als prognostisch relevant für das Auftreten einer Fernmetastasierung gibt B.Krieg (35) das Tumorstadium des Primärkarzinoms an. Die Metastasierungswahrscheinlichkeit steigt mit Zunahme der Größe des Tumorstadiums, also mit der lokalen Ausbreitung des Tumors. Bei der Gegenüberstellung des monotopen mit dem gemischt ossär-visceralen Metastasierungstyp kamen wir zu denselben Ergebnissen wie Escher und Kaufmann. (43) Die Gesamtüberlebensrate kann durch die Therapiewahl nicht begünstigend beeinflusst werden. Bei unilokulärer Metastasierung kann dem Patienten eine wesentlich günstigere Prognose in Bezug auf die Überlebensrate zugestanden werden.

Nun noch einige Worte zum zeitlichen Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Hier gehen die Meinungen sehr auseinander, ob die Fernmetastasen das Ergebnis der Ausbreitung von Lokalrezidiven darstellen. (3) Wäre das der Fall, müßte man erwarten, daß sich Lokalrezidive manifestieren, lange bevor die Tumorgeneralisation erkennbar ist. (3) Das trifft zwar in vielen Fällen zu, häufig kommt es aber erst nach Diagnose von Fernmetastasen zum Auftreten von Lokalrezidiven. Nach einer Untersuchung von Bruce (8) ergab sich folgende Abhängigkeit: In der Hälfte der untersuchten Fälle wurden Fernmetastasen innerhalb von 3 Monaten nach Auftreten von Lokalrezidiven nachgewiesen. Bei den restlichen 50 % traten die Lokalrezidive erst nach einem Zeitintervall von 6-12 Wochen, mit anderen Worten, gleichfalls innerhalb von 3 Monaten nach der erkennbaren Tumorgeneralisation auf. Es ist keine Beziehung zur durchgeführten Therapie festgestellt worden. (Untersuchungen nach Spratt (53) So sind Bruce et al (8), Bohmert (3, 4) und Spratt (53) einer Meinung, daß die Streuung nicht von

Tumorzellen ausgehen kann, die im Operationsfeld zurückgeblieben waren, da sonst Rezidive in der Haut generell wesentlich früher in Erscheinung treten müßten. Viele Autoren sehen Hautmetastasen als Indikator für das Wiederauftreten einer fortgeschrittenen Erkrankung. Nach unserer Auswertung traten bei 8,1 % aller am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen eine Kombination von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung auf. Wir stellten bei den meisten dieser Patientinnen primär das Lokalrezidiv fest, die Fernmetastasierung erfolgte in der folgenden Zeit mit einer deutlichen zeitlichen Spitze im 1. Jahr nach Diagnose des Lokalrezidivs (siehe Abbildung 22).

VIII Zusammenfassung

Die Krankengeschichten von 446 Mammakarzinompatientinnen, die in der Zeit vom 1.1.1978 bis zum 31.12.1983 in die Frauenklinik des Klinikums Großhadern zur Behandlung kamen, wurden an Hand von Dokumentationsbögen in Bezug auf Anamnese, Diagnose, Therapie und dem weiteren Verlauf der Erkrankung, also Tumorfreiheit, Auftreten einer Progression der Grunderkrankung, ausgewertet.

Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag bei 53 Jahren, d.h. 50 % der Patientinnen waren jünger, 50 % älter als 53 Jahre. 25 % aller Erkrankten waren unter 43 Jahren, sie verteilten sich auf das Alter von 25-43 Jahren. Unter 25 Jahren muß allerdings kaum mit einer Erkrankung am Mammakarzinom gerechnet werden.

Betrachtet man die Größe des Primärtumors, bzw. die Ausbreitung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, so läßt sich sagen, daß heute 50 % der Fälle im Stadium I und II diagnostiziert und therapiert werden können. Die Zahlen sprechen für den Erfolg der Werbekampagnen und allgemeinen Propaganda einer regelmäßigen Krebsvorsorge. Stadium III und IV wird allerdings noch von 19 % beansprucht, ein wie ich meine zu hoher Prozentsatz, da jede Therapie nicht mehr im Sinne einer kurativen Maßnahme gesehen werden kann.

Unter den vielen Therapiemöglichkeiten muß momentan noch die erweiterte Mastektomie als Methode der Wahl gesehen werden. Die Kombination einer Nachbehandlung wird von Parametern wie Alter, Hormonstatus vor allem aber vom Lymphknotenbefall der Tumorgroße, bzw. der Ausbreitung des Karzinoms, bestimmt.

Bei einer am Mammakarzinom erkrankten Frau besteht ein erhöhtes Risiko, daß auch die 2.Brust einbezogen wird. Hier gilt der Zeitraum von 1 1/2 Jahren nach Erkrankung der 1.Brust als Hauptgefahrenzone. Nach 1 1/2 Jahren flacht das Risiko stark

ab, nach 3 1/2 Jahren muß nicht mehr mit einem 2. Mammakarzinom gerechnet werden. Dies zeigt uns die Bedeutung einer regelmäßigen Tumornachsorge.

Zur Fernmetastasierung läßt sich zusammenfassend sagen: Hauptzielorgane sind Skelett, Lunge, Leber und Pleura, mit absoluter Dominanz der Skelettmetastasen. Bestehen bereits Metastasen, egal in welchem anderen Organ, steht auch hier als Hauptgefahr eine zusätzliche Skelettmetastasierung im Vordergrund.

22,3 % aller metastasierten Patientinnen zeigten den Metastasenbefall bereits bei Diagnose und Therapie des Primärtumors, bzw. in den ersten 30 postoperativen Tagen. Jedoch ist auch in den folgenden 2 1/2 Jahren das Risiko des Metastasenbefalls sehr hoch, nach ca. 3 Jahren verringert es sich zunehmend.

Der metastasenfreie Zeitraum nach durchgeführter Primärtherapie bis zum Diagnosezeitpunkt der 1. Metastase darf nicht als prognostischer Parameter in Bezug auf die Überlebenszeit gedeutet werden.

Die Art des Metastasenbefalls gibt jedoch Auskunft über die noch verbleibende Zeit bis zum Tod. Bei multilokulärer Metastasierung mußten wir ganz eindeutig eine wesentlich kürzere Überlebensdauer feststellen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt hier in kürzester Zeit rapide ab.

Progressionen traten bei 45,7 % unserer Patientinnen auf. Als besonders kritisch muß die Zeit von 1/2 - 2 1/2 Jahren nach der primären Operation betrachtet werden. Die Nennung erfolgt in Abhängigkeit zur Häufigkeit des Auftretens: Fernmetastasierung, Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv.

Beim Auftreten einer Kombination mehrerer verschiedener Progressionsarten läßt sich eine enge zeitliche Abhängigkeit zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung feststellen. Bei der Kombination eines Lymphknotenrezidivs mit einer Fernmetastasierung trifft das nicht zu.

Auf das Alter der Patientinnen bezugnehmend läßt sich sagen: Junge Patientinnen sind besonders anfällig. Bei ihnen treten Progressionen aller Art bevorzugt auf und verhalten sich auch besonders aggressiv. Von einer raschen Metastasierung innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage sind größtenteils Patientinnen ab dem 62. Lebensjahr betroffen.

War die Lokalisation des primären Karzinoms in einem der beiden äußeren Quadranten der Brust gelegen oder multifokal über mehrere Regionen verteilt, besteht ebenfalls eine besondere Anfälligkeit in Bezug auf Progressionen.

Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe, bzw. Ausbreitung des Primärtumors, und dem Auftreten von Progressionen festgestellt werden: Je fortgeschrittener das Tumorstadium, je häufiger kam es bereits in den ersten 30 postoperativen Tagen zu Progressionen.

Das Mammarkarzinom mit tödlichem Verlauf: Patientinnen, die am Mammarkarzinom erkrankten und sich allen erforderlichen therapeutischen Maßnahmen unterzogen haben, dürfen trotzdem das Risiko eines tödlichen Verlaufs nicht unterschätzen. Am häufigsten und am raschesten kam es bei Metastasenbefall zum tödlichen Ausgang. Zeitlich gesehen war jedoch nicht der Zeitraum Diagnose des Karzinoms - Diagnose der 1. Metastase ausschlaggebend für die noch verbleibende Zeit. Beim Auftreten eines Lokalrezidivs lag die kritische Zeit in Bezug auf tödlichen Verlauf zwischen dem 2. und 4. Jahr, ebenfalls ab dem Diagnosezeitpunkt des Mammarkarzinoms gerechnet.

Es konnte gezeigt werden, daß bei 80 % das Lokalrezidiv in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von Fernmetastasen steht. Daher kann die Annahme bestätigt werden, daß das Lokalrezidiv eine besondere Lokalisationsform der disseminierten Erkrankung darstellt.

1) Dokumentationsbogen

Tumor-Zentrum
München

Ersterhebung Mammakarzinom

		Patient		Klinik
Geb.-Datum		☐ weiblich ☐ männlich		Klinkepat. Feld
Tag Monat Jahr				
EINWEISUNG	☐ zur Primärtherapie oder Diagnose im Hause gestellt ☒ zur Zusatzbehandlung, auswärts anbehandelt (Daten der Ersterhebung retrospektiv erhoben) ☐ wegen Rezidiv, Primärtherapie auswärts (Daten über Ersterhebung und Therapie retrospektiv erhoben)			
ZEITANGABEN	Wann wurde erstmals die Diagnose gestellt _____ Wann trat Erstsymptomatik auf _____ Monat Jahr Monat Jahr			
ANL. d. ERFASSUNG ERSTSYMPTOMATIK	☐ Selbstuntersuchung ☐ Zufallsbefund Vorsorge ☐ gezielte Arztuntersuchung ☐ Knoten ☐ Schmerz ☐ Sekretion ☐ Sonstiges: _____			
Geburtenanamnese	Zahl der Geburten: _____ Alter bei erster Geburt: _____ Alter bei letzter Geburt _____			
Stillen	☐ gestillt ☐ nicht gestillt			
Oöstrogenexposition	☐ orale Kontrazeption ☐ Oöstrogen substitution			
Tumoranamnese	☐ vorausgegangene PE ☐ fam. Belastung, Mammakarzinom ☐ fam. Belastung, sonst. Karzinom			
Menopausenstatus	☐ Prämenopause ☐ Postmenopause			
Behandligs.-bed. Zweitkr.	☐ Diabetes ☐ Adipositas ☐ Hochdruck ☐ Schilddrüse ☐ Nerven/Gemüt ☐ Sonst.: _____			
Tumor	☐ Primärtumor ☐ Zweitumor			
LOK. PRIMÄRTUMOR	☐ äuß. oberer Quadrant ☐ äuß. unterer Quadrant ☐ innerer unt. Quadrant ☐ innerer oberer Quadrant ☐ Mamille ☐ zentr. Drüsenkörper ☐ axilläre Ausläufer ☐ bedseitig			
Serie	☐ rechts ☐ links ☐ beidseits			
TUMORSPEZIFISCHE DIAGNOSTIK	☐ Tastbefund ☐ Mammographie ☐ Galaktographie ☐ Zytologie ☐ Schnellschnitt ☐ Histologie ☐ Sonst. _____			
Femmetastasen	☐ Röntgen Thorax ☐ Röntgen Skelett ☐ Röntgen: _____ ☐ Szint. Leber ☐ Szint. Skelett ☐ CT Abdomen ☐ Sono Leber ☐ Zytologie ☐ Histo! ☐ Labor ☐ CT ☐ Sonst. _____			
Hormonrezeptoren ER	fmo/mg Protein		PR fmo/mg Protein	
TNM prätherapeutisch	T: [] C: [] N: []		M: []	
Femmetastasen in	☐ Haut ☐ ZNS		☐ Skelett ☐ Leber ☐ Lunge ☐ Sonst.	
HISTOLOGIE	☐ Ca. in situ ductale ☐ Ca. in situ lobulare ☐ solid ☐ scirrhus ☐ Komedo ☐ invasiv lobulär ☐ Invasiv ohne nähere Angaben ☐ Sondereform it. Rückserie ☐ Sonstiges _____ Differenzierungsgrad ☐ gering (G 3) ☐ mittel (G 2) ☐ hoch (G 1) ☐ nicht bestimmbar			
PRIMÄRE THERAPIE	☐ Operation ☐ Bestrahlung ☐ Zytostatika ☐ Hormonther. ☐ Sonstiges _____ Bemerkungen _____ (z.B. vorsehen, Kontraindikation, Pat. verweigert)			
OPERATION	Datum _____ ☐ im Hause ☐ auswärtig ☐ Ablatio ohne M. pectoralis ☐ Ablatio mit M. pectoralis ☐ Subkutane Mastektomie ☐ Quadrantenresektion ☐ Tumorexstirpation Axillarevision ☐ radikal (Level 1-3) ☐ eingeschr. radikal (Level 1-2) ☐ selektiv			
TNM postoperativ	pT: [] pN: []		LK befahren _____ LK untersucht _____	
BESTRAHLUNG	Bestrahlung eingeleitet am _____ Bestrahlung beendet am _____			
Bestrahlung im Hause	☐ präoperativ ☐ postoperativ ☐ palliativ			
Bestrahlung auswärts	Zur Bestrahlung verlegt/überwiesen nach: _____			
ZYTOSTATIKA	Chemotherapie eingeleitet am _____ ☐ Chemotherapie bei Inoperabilität und/oder Femmetastasen Chemotherapie auswärts Zur Chemotherapie verlegt/überwiesen nach: _____			
HORMONE	Hormontherapie eingeleitet am _____ ☐ additive Hormontherapie ☐ ablative Hormontherapie			
Nächster Kontrolltermin	im Hause _____ Weiterbehandlung durch _____			
Terminalkarte-Nr.	KV-Nr. des Hausarztes _____			
Todesdatum	Todesursache ☐ tumorabh. ☐ tumorunabh. ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln ☐ Obduktion ☐ ja ☐ nein			
Station	Datum _____ -verschrift des Arztes _____			



Allgemeine Folgerhebung

Tag Monat Jahr		Patient Geb.-Datum ☐ männlich ☐ weiblich	Klinik
Befundbericht über		☐ unauffällige Kontrolluntersuchung ☐ Durch Tumorthherapie bedingte Folgeerkrankungen (nicht bedingt durch Rezidiv oder Tumorprogression) bzw. therapiebedingte Langzeiteffekte ☐ Zweitmalignom	
		☐ Veränderung der Tumorerkrankung ☐ Tod des Patienten	
Tumordiagnose			
Untersuchungsdatum		Wann wurde dieser Folgebefund erhoben Tag Monat Jahr	
Zwischenanamnese (für Register nicht lesbar)			
Erfolg der TU-Therapie ☐ tumorfrei (Vollremission) ☐ Tumormückbildung (Teilremission) ☐ keine Änderung (no change) ☐ Progression ☐ lokal ☐ regional (LJ-Residiv) ☐ Neumanifestation i. d. reg. LK Fernmetastasen ☐ Lunge ☐ Pleura ☐ Skelett ☐ Haut ☐ LK außerh. d. Region ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Sonstige:			
Befund gesichert durch ☐ Klinik ☐ Labor ☐ Zytologie ☐ Histologie ☐ Röntgen ☐ CT ☐ Szintigrafie ☐ Sonografie ☐ Endoskopie ☐ Lymphografie ☐ Tu-Marker ☐ Sonstiges			
Bemerkungen (f. Register nicht lesb.)			
Folgeerkrankungen Therapiebedingte Folgeerkrankungen bzw. schwerwiegende therapiebedingte Langzeiteffekte ☐ Skelett ☐ Leber ☐ Knochenmark ☐ Herz ☐ Lunge ☐ Hamwege ☐ Darm ☐ Haut ☐ Nervensystem ☐ Lymphödem ☐ Fertilitäts Einschränkung ☐ Fistel: ☐ Sonstiges:			
Therapie der Folgeerkr. ☐ operativ ☐ medikamentös			
Allgemeinzustand ☐ (siehe Rückseite)			
Zweitmalignom		Histologie	
Lokalisation		☐ rechts ☐ links ☐ beidseits	
Weitere Tumorthherapie ☐ Operation ☐ Bestrahlung ☐ Zytostatika ☐ Hormone ☐ Immuntherapie ☐ Sonstiges ☐ keine Therapie			
Bemerkungen f. Register (z. B. Kontraindik., Pat. verweigert, etc.)			
Für Register nicht lesbar:			
Nächster Kontrolltermin im Hause: Weiterbehandlung durch:			
Terminkalender-Nr.		KV-Nr. des Hausarztes	
Todesdatum Todesursache: ☐ tumorabhängig ☐ tumorunabhängig ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln Obduktion: ☐ ja ☐ nein			
Station/Ambulanz		Datum Unterschrift des Arztes	



Retrospektive Erst- und Folgeerhebung

Patient Klinik Geb.-Datum Klinikausz. Feld ☐ männlich ☐ weiblich	
Tag Monat Jahr 	
I. BEFUND BEI ERSTDIAGNOSE Tumordiagnose: _____ Datum der erstmal. Diagnosestellung: Histologische Diagnose: _____ Tumorklassifikation: _____ falls zutreffend ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits Stadienklassifizierung: T N M oder Code Fernmetastasen: ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonstige _____	
II. PRIMÄRTHERAPIE Datum: _____ (Datum der Op., falls durchgeführt, sonst Datum der ersten Therapiemaßnahme) ☐ Vorbestrahlung ☐ OP ☐ Nachbestrahlung ☐ Adjuvante Chemotherapie ☐ Bestrahlung ☐ Chemotherapie ☐ Hormontherapie ☐ keine Therapie Spezielle Angaben *) _____	
III. WEITERER KRANKHEITSVERLAUF	
1. Befund am _____ Rezidiv: ☐ lokal ☐ regional (LK) Fernmetastasen (neu): ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonstige _____ Progredienz: ☐	Therapie: ☐ OP ☐ Bestrahlung ☐ Chemother. ☐ Hormontherapie ☐ keine Spezielle Angaben *) _____
2. Befund am _____ Rezidiv: ☐ lokal ☐ regional (LK) Fernmetastasen (neu): ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonstige _____ Progredienz: ☐	Therapie: ☐ OP ☐ Bestrahlung ☐ Chemother. ☐ Hormontherapie ☐ keine Spezielle Angaben *) _____
3. Befund am _____ Rezidiv: ☐ lokal ☐ regional (LK) Fernmetastasen (neu): ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonstige _____ Progredienz: ☐	Therapie: ☐ OP ☐ Bestrahlung ☐ Chemother. ☐ Hormontherapie ☐ keine Spezielle Angaben *) _____
4. Befund am _____ Rezidiv: ☐ lokal ☐ regional (LK) Fernmetastasen (neu): ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonstige _____ Progredienz: ☐	Therapie: ☐ OP ☐ Bestrahlung ☐ Chemother. ☐ Hormontherapie ☐ keine Spezielle Angaben *) _____
IV. AKTUELLER STATUS am _____	
Befundänderung Rezidiv: ☐ lokal ☐ regional (LK) Fernmetastasen (neu): ☐ Lunge ☐ Skelett ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Pleura ☐ Haut ☐ LK ☐ Sonst. _____ Remissionsgrad: ☐ Vollremission ☐ Teilremission ☐ No Change ☐ Progression ☐ Sonst. _____ Therapiebedingte: ☐ Skelett ☐ Leber ☐ Knochenmark ☐ Fistel ☐ Lymphödem ☐ Sonst. _____ Langzeiteffekte: ☐ Herz ☐ Lunge ☐ Harnwege ☐ Sonst. _____ ☐ Darm ☐ Haut ☐ Nervensystem Geplante Therapie: ☐ OP ☐ Bestrahlung ☐ Chemotherapie ☐ Hormontherapie ☐ Immunther. ☐ keine Spezielle Angaben _____	
Zweitmalignom: _____, festgestellt am: _____ Histologische Diagnose: _____ Tumorklassifikation: _____, falls zutreffend ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits	
Nächster Kontrolltermin i. H.: _____ Weiterbehandlung durch: _____ Terminkalender-Nr. KV-Nr. des Hausarztes: _____	
Todesdatum: _____ Todesursache: ☐ tumorabhängig ☐ tumorunabhängig ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln ☐ Obduktion ☐ ja ☐ nein	
Station: _____ Datum: _____ Unterschrift des Arztes: _____ * z. B. zu Therapie, Wirkung, Nebenwirkungen, Datumangaben	

2. Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tabelle 1 :	Weibliche Mortalität am Mammakarzinom in der BRD	7
Tabelle 2 :	Stadieneinteilung nach TNM System	22
Tabelle 3 :	Zusammensetzung des Patientengutes	24
Tabelle 4 :	Zusammensetzung des Patientengutes nach Jahrgängen	24
Tabelle 5 :	Aufteilung der Operationsmethoden	25
Tabelle 6 :	durchgeführte Therapien	25
Tabelle 7 :	Verteilung der Anzahl der Verlaufsangaben	27
Tabelle 8 :	Behandlung und post-stadium	36
Tabelle 9 :	Zeitdauer bis zum Auftreten eines 2.Mammakarzinoms	38
Tabelle 10 :	Lokalisation der Metastasen	41
Tabelle 11 :	Aufschlüsselung der Progressionen	55
Tabelle 12 :	Alter und 1.Progression	64
Tabelle 13 :	Lokalisation und 1.Progression	65
Tabelle 14 :	1.Verlaufsangabe	67
Tabelle 15 :	Angabe zur Todesursache	69
Tabelle 16 :	Altersverteilung der Verstorbenen	70
Tabelle 17 :	Progression und Tod	71
Tabelle 18 :	Zeitdauer bis zum Tod	79

3. Verzeichnis der Abbildungen

Seite

Abb. 1 :	Tumortreppe Zunahme der Tumormortalität, prozentualer Anteil an der Gesamt- sterblichkeit in Deutschland (1922-1978)	5
Abb. 2 :	Die häufigsten Krebsformen nach Lokalisation 1979-1981 Statistisches Amt des Saarlandes	6
Abb. 3 :	Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Karzinoms nach Watanatittan und Ram	16
Abb. 4 :	Prozentuale Häufigkeit nach eigenen Erhebungen	16
Abb. 5 :	Alter bei Diagnosestellung	33
Abb. 6 :	Einteilung in Tumorstadien	34
Abb. 7 :	Übersicht über Zweitmalignome	37
Abb. 8 :	Zeitdauer bis zur Diagnose des 2. Mammakarzinoms	39
Abb. 9 :	Lokalisation der Metastasen	42
Abb. 10 :	Die häufigsten Metastasenkombinationen bei mehrfacher Metastasenlokalisation	43
Abb. 11 :	Zeitdauer bis zum Nachweis der 1. Metastase	45
Abb. 12 :	Zeitdauer bis zur Metastasierung der häufigsten Metastasenlokalisationen	45
Abb. 13 :	Die häufigsten Metastasenlokalisationen im zeitlichen Auftreten (in %)	47
Abb. 14 :	unilokulär beginnende Metastasierung	48
Abb. 15 :	Sterbetafel: Tod nach multilokulärer Metastasierung (innerhalb 430 Tagen)	50
Abb. 16 :	Sterbetafel: Tod nach multilokulärer Metastasierung (nach 430 Tagen)	50
Abb. 17 :	Sterbetafel: Tod nach Lungenmetastasen	51
Abb. 18 :	Sterbetafel: Tod nach Skelettmetasta- sierung vor 658 Tagen	53
Abb. 19 :	Sterbetafel: Tod nach Skelettmetasta- sierung nach 658 Tagen	53
Abb. 20 :	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Progressionen für alle Patientinnen	56

Abb. 21 :	Zeitdauer bis zum Auftreten einer Progression	58
Abb. 22 :	Zeitdifferenz zwischen 1.Metastase und 1.Lokalrezidiv	59
Abb. 23 :	Zeitdifferenz zwischen der 1.Metastase und dem 1.Lymphknotenrezidiv	61
Abb. 24 :	Zeitdifferenz zwischen dem 1.Lokalrezidiv und dem 1.Lymphknotenrezidiv	62
Abb. 25 :	Alter und 1.Progression	63
Abb. 26 :	postoperatives Stadium und 1.Progression	68
Abb. 27 :	Zeitdauer bis zum Tod nach: Diagnose, 1.Rezidiv, 1.Metastase	72

4) Literaturverzeichnis

- (1) Bedwinek J.M.; Lee J.; Fineber B.
prognostic indicators in patients with isolated
local regional recurrence of breast cancer
cancer 47 (1981) S.2232-2235
- (2) Betzler M.
Heutige Stand der Mammakarzinomchirurgie aus:
Kampf dem Krebs
Arbeitsgemeinschaft zur Krebsbekämpfung der Träger
der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung
März 1984, Heft 21 S.36-40
- (3) Bohmert H.
Das Lokalrezidiv nach plastischen Operationen wegen
eines Mammakarzinoms aus:
Das Mammakarzinom, eine interdisziplinäre Situations-
analyse
Herfarth Ch., Betzler M.; Karger Verlag,
Heidelberg, S.69-84
- (4) Bohmert H.
Brustkrebs und Brustrekonstruktion
Thieme Verlag, Stuttgart (1982)
- (5) Bollschweiler E.
Zur Ätiologie des Mammakarzinoms
Ergebnisse einer Fall-Kontroll Studie München 1985
S.29
- (6) Bondar E.
Eingriffe in die Brustdrüse aus:
Littmann I. : Chirurgische Operationslehre
Schattauer Verlag Stuttgart New York (1976) S.67-72
- (7) Der große Brockhaus, Band 12 S.511
- (8) Bruce J.; Carter D.; Fraser J.;
Patterus of recurrent discase in Breast cancer
lancet i: S.433-435 (1970)
- (9) Brunner W.
Beitrag in: Therapie des Mammakarzinoms von Büchner Th.
Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, Tokio
S.72
- (10) Brunner K.W.
aktuelle Konzepte der Therapie des Mammakarzinoms aus:
Therapie des Mammakarzinoms; Th.Büchner, D.Urbanitz,
J.van de Loo

- (11) Calle R. et al
Conservative management of operable breast cancer
Ten years experience at the Foundation Curie
Cancer 42 (1978) 2045
- (12) Cavalli F.
die adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom
Ist eine Schlußbeurteilung schon möglich aus:
Aktuelle Onkologie
G.A.Nagel; Neue Wege in der Brustbehandlung, S.168-169
- (13) Mc Credie JA; Juch WR; Alderson M.
Consecutive primary carcinomas of the breast
Cancer 35 (1975) 1472-1477
- (14) Donegan W.L.; Perez-Mesa CM; Watson F.R.
A biostatistical study of locally recurrent breast
carcinoma, surg.gynecol.obstet: (1966) 122 529
- (15) Dupont + Page
New Englang journal of medicine III (1985)
- (16) Eder M. u. Gedigk P.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und patholo-
gischen Anatomie; Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,
New York; 30.Aufl. 1977, S.712-722
- (17) Eiermann W.
Primärtherapie des Mammakarzinoms
Vortrag auf dem Griesbacher Symposium, Oktober 1985
S.7
- (18) Friedberg V.; Hiersche H.
Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
S.169
- (19) Fisher E.
The pathologist's role in the diagnosis and treat-
ment of invasive breast cancer Surg.Clin's NAM 58 (1978)
(705-721)
- (20) Frischbier H.J.
Die Bedeutung der Strahlentherapie im Rahmen moderner
Konzepte bei der Behandlung des Mammakarzinoms in:
Aktuelle Onkologie 8
Neue Wege in der Brustbehandlung G.A.Nagel, F.Kubli,
W.Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, S.116
- (21) Frischbier H.J.
Tumorektomie und Bestrahlung des Mammakarzinoms in:
Handbuch der Med.Radiologie, Band XIX, 2
Springer Verlag Berlin 82
- (22) Gellert W.; Küstner H.; Hellwich M.
Handbuch der Mathematik (1972)
Buch und Zeit Verlagsges. M.B.H. Köln, S.673

- (23) Gershon-Cohen J.; Hermel M.B.
Modalities in breast cancer
Xeroradiographie, Mammographie,
Theromography and mammometry Cancer 24 (1969)
S.1226-1230
- (24) Gregl A.
Die Beziehung der Lokalisation des Krebses
innerhalb der Brustdrüse zur Lebenserwartung (1968)
S.21-24
aus: Klinik und Therapie des doppelseitigen
Mammakarzinoms
Krieg B.
Dissertation an der Universitäts-Frauenklinik
Münster (1984)
- (25) Grundmann E.
Medizinische Wochenschrift, München (1982) 108,1662
- (26) Grundmann E.
Einführung in die allgemeine Pathologie, 4.Auflage
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- (27) Haagensen CD
Diseases of the breast
W.B. Saunders Company, 2.Auflage Philadelphia,
London, Toronto (1971) 380-420
- (28) Heigl F.u. Feuerpfeil J.
Stochastik - Mathematik Leistungskurs
Bayerischer Schulbuchverlag München (1976) S.215-220
- (29) Herfarth Ch. und M.Betzler
Das Mammakarzinom, eine interdisziplinäre
Situationsanalyse, Karger Verlag, Heidelberg, S.4-12
- (30) Hess F.
Die Strahlentherapie aus:
das Mammakarzinom, Therapie maligner Tumoren
Holder E. und Meythaler F.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1969) 3.Band
S.144-154
- (31) Höffken K. und Schmidt C.G.
Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms:
aktuelle Aspekte und Perspektiven für die Zukunft
aus: Kampf dem Krebs, das Mammakarzinom: neue
Gesichtspunkte
Arbeitsgemeinschaft zur Krebsbekämpfung der Träger
der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung
Heft 21 (März 1984)
- (32) Hoeffken W.
Mammographie der Frühveränderungen aus:
Grundmann E. und Beck L.
Brustkrebs Früherkennung: Methoden und Ergebnisse
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1978)
S.135-140

- (33) Holzner J.H.
Brustdrüse, aus: Grundmann E. und Büchner F.
Lehrbuch der speziellen Pathologie
Urban und Schwarzenberg Verlag München, Wien,
Baltimore, 6.Auflage (1979) S.789-800
- (34) Kaas S.
Mastectomy and irradiation in breast cancer
In: Handbuch der Med.Radiologie Band XIX, 2
Springer Verlag, Berlin 1982
- (35) Krieg B.
Klinik und Therapie des doppelseitigen Mamma-
karzinoms, Dissertation an der Universitäts-
Frauenklinik Münster, Westfalen (1984)
- (36) Krikeberg K. und Ziezold H.
Stochastische Methoden (2.Auflage) Springer
Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S.135-140
- (37) Kyank H. und Sommer K.F.
Erkrankungen der Mamma, Lehrbuch der Gynäkologie
Georg Thieme Verlag Leipzig (1978) S.563-573
- (38) Lange H.J.
Biomathematik für Mediziner München 1982
- (39) Leis H.S.
Selective and reconstructive surgical procedures
for carcinoma of the breast
Surgery Gynec Obstet 148 (1979) S.17
- (40) Leonhardt H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des
Menschen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
5.Auflage, Band 3, S.310-312
- (41) v.Lieven H.
Radikale Mastektomie und Bestrahlung
in: Handbuch der med.Radiologie, Band XIX, 2
Springer Verlag Berlin 1982
- (42) Ellis A.
Histopathologische, prognostische Faktoren beim
Mammakarzinom aus: Aktuelle Onkologie 8
Neue Wege in der Brustbehandlung
Kubli, Nagel, Kadach, Kaufmann
Zuckerschwerdt Verlag München (1983) S.79-90
- (43) Nagel G.A. R.Sauer
Aktuelle Onkologie 8
Neue Wege in der Brustbehandlung
W.Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien
- (44) Nissen A.
Brustwand, Brustdrüse aus: innere Medizin und
Chirurgie Vosschulte K., Lasch G., Heinrich F.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

- (45) Paterson R. and Russel M.D.
Clinical trials in malignant disease Part III
Breast cancer, Evaluation of postoperative
Radiotherapy J.Fac. Radiol 10, 175, 1959
- (46) Prechtel K.
Allgemeine Erläuterungen zur Histomorphologie
von Brustdrüsenerkrankungen
Fortschr.Med. 92 (1974) S.374-380
- (47) Preminger R.; Zelikowski A.; Urca I.; Kessler H.
Simultaneous bilateral breast cancer
Int. Surg 62 (1977) S.142-144
- (48) Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 254.Auflage
Walter de Gryter Verlag Berlin, New York
- (49) Sack H.
differenzierte Strahlenbehandlung des Mammakarzi-
noms aus: Kampf dem Krebs; das Mammakarzinom:
neue Gesichtspunkte
Arbeitsgemeinschaft zur Krebsbekämpfung der Träger
der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung
Heft 21 (März 1984) S.59-61
- (50) Sack H. und Scherer E.
weibliche und männliche Mamma; Bestrahlungstechnik
Springer Verlag 2.Auflage 1980; S.722-743
- (51) Sandritter W. Thomas C.
Histopathologie F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart,
New York, 7.Auflage (1977) S.229
- (52) Sobotta J. und Becher H.
Atlas der Anatomie des Menschen. Urban und Schwarzen-
berg Verlag München, Berlin, Wien; 17.Auflage, Bd.3
(1973) S.282
- (53) Spratt J.S. Donegan WL
Cancer of the breast lokal and regional recurrence
p 191, Saunders and Co., Philadelphia 1967
- (54) Uicc
Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem
TNM System; Springer Verlag Berlin-Heidelberg,
New York, 3.Auflage (1979) (45-52)
- (55) Urban J.A.
Bilateral breast cancer, Cancer 24 (1969) 131 -1313
- (56) Urban J.A. und Papachriston D. und Taylor J.
Bilateral breast cancer Blobsy of the opposite
breast Cancer 40 (1977) 1968-1973
- (57) Waldeyer A.
Anatomie des Menschen, 2.Teil
Walter de Gryter Verlag, Berlin, New York, S.495-502

- (1) Wallgren A et al
The value of preoperative radiotherapy in operable
mammary carcinoma, Int. J. Radiat.Oncol.biol.Phys.6:
287 (1980)
- (2) Warren S.
The relation of chronic mastitis to carcinoma of
the breast; Surg. Gynec Obstet 71 (1940) S.257
- (3) Watanatittan S. und Ram M.D.
Von simultaneous bilateral breast carcinoma
Surgery 75 (1974) S.740-745

D a n k s a g u n g

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. W. Eiermann
für die Überlassung des Themas der Arbeit.

Vor allem möchte ich ihm jedoch für sein stets
offenes Ohr und seine tatkräftige Unterstützung
auch bei der Bewältigung organisatorischer Probleme
sehr herzlich danken.

Auch meinem Ehemann, Werner Michler, danke ich ganz
besonders, da er mir bei der Entwicklung und Ausar-
beitung der vielen Graphiken und Tabellen stets tat-
kräftig zur Seite stand.

Lebenslauf

=====

22.3.1956 in Würzburg geboren

Vater: Wilhelm Bieber, Holzkaufmann

Mutter: Hilde Bieber, geb.Hendriock, Hausfrau

1962 Eintritt in die Adalbert-Stifter
 Grundschule in Würzburg

1966 Eintritt in das neusprachliche Gymnasium
 der Ursulinen in Würzburg

1974 Schulwechsel in das neusprachliche Steiger-
 wald Landschulheim in Wiesentheid

1977 Abitur

1977 - 1979 Lehre als Industriekaufmann bei der AEG
 in München (mit Abschluß)

1979 Studium der Zahnmedizin an der Friedrich
 Wilhelm Universität in Münster

1980 Heirat mit Werner Michler,
 Diplom Ingenieur, Architekt

1980, 1982 Geburt meiner Töchter Daniela und Viktoria

1984 Approbation als Zahnärztin an der
 Friedrich Wilhelm Universität in Münster

1985 Geburt meiner 3.Tochter Christina in München

1. März 1986 als Ausbildungsassistentin in einer
 zahnärztlichen Praxis tätig

